

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en
voluntarios sanos y su relación con las características
farmacocinéticas.**
Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pilar Aitana Calvo Ferrándiz

Director

Antonio Portolés Pérez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



**Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su
relación con las características farmacocinéticas.**

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo.

TESIS DOCTORAL

Pilar Aitana Calvo Ferrándiz

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



**Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su
relación con las características farmacocinéticas.**

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo.

TESIS DOCTORAL

Autor: Pilar Aitana Calvo Ferrándiz

Director: Dr. Antonio Portolés Pérez

Madrid, 2015

A mis padres,
y a mis hijos

AGRADECIMIENTOS

A Antonio que con tenaz estímulo originó este trabajo y por cuyas generosas, dedicación, comprensión e infinita paciencia pudo concluirse.

A Ana y al resto del personal de la Unidad de Farmacología Clínica por su ayuda y trabajo durante el desarrollo del ensayo.

ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
ANOVA	Análisis de varianza
AUC _{0-∞}	Área bajo la curva tiempo-concentración hasta el infinito
AUC _{0-t}	Área bajo la curva tiempo-concentración hasta t (última determinación mensurable)
β-HCG Beta	Gonadotropina Coriónica humana
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Concentración máxima del fármaco en plasma (pico) después de la administración de una única dosis
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CT	Test de cancelación
DSM IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición.
DSST	Clave de números (<i>Digit symbol substitution test</i>)
E/C	Experimental / Control
EM	Metabolizadores rápidos (<i>Extensive metabolizers</i>)
EMG	Electromiograma
FDA	Food and Fármaco Administration
GOT (AST)	Aspartato amino transferasa
GPT (ALT)	Alanina amino transferasa
γ-GT	γ-Glutamil transpeptidasa
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
HL_Lambda_z	Semivida terminal
Ke	Constante de eliminación

Ln	Logaritmo neperiano
LC/MS/MS	Cromatografía Líquida / Espectrometría de masas en tándem
log	Logaritmo
MI	Medicamento en investigación
MRTINF_obs	Tiempo medio de residencia extrapolada al infinito (<i>Mean residence time</i>).
MRTlast	Tiempo medio de residencia hasta la última determinación mensurable (<i>Mean residence time</i>).
N	Número de sujeto
Nº	Número
PM	Metabolizadores lentos (<i>poor metabolizers</i>)
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
rpm	Revoluciones por minuto
Rsq_adj	Coeficiente de regresión ajustado
SSS	<i>Stanford Sleepiness Scale</i>
tmax	Tiempo necesario para alcanzar Cmax
t½	Tiempo de semivida (horas)
VAS	Escala analógica visual (<i>Visual analogue scale</i>)
$Z_{\alpha/2}$	Valor de Z para un error alfa determinado
Z_{β}	Valor de Z para un error beta determinado

ÍNDICE

1.	Resumen	14
1.1	Métodos	15
1.1.1	Diseño del estudio	15
1.1.2	Sujetos	15
1.1.3	Administración del fármaco de estudio	16
1.1.4	Evaluación farmacocinética	17
1.1.5	Evaluación farmacodinámica	18
1.1.5.1	Actividad	18
1.1.5.2	Tolerabilidad	19
1.1.6	Análisis estadístico	19
1.2	Resultados	20
1.2.1	Resultados farmacocinéticos	20
1.2.2	Resultados farmacodinámicos	20
1.2.2.1	Actividad	20
1.2.2.2	Tolerabilidad	21
1.3	Discusión	23
1.4	Conclusiones	26
2	Summary	28
2.1	Methods	29
2.1.1	Study design	29
2.1.2	Subjects	29
2.1.3	Study drug administration	30
2.1.4	Pharmacokinetic assessment	31
2.1.5	Pharmacodynamic assessment	31
2.1.5.1	Activity	31
2.1.5.2	Tolerability	32
2.1.6	Statistical analysis	33
2.2	Results	34
2.2.1	Pharmacokinetic results	34
2.2.2	Pharmacodynamic results	34
2.2.2.1	Activity	34
2.2.2.2	Tolerability	35
2.3	Discussion	37
2.4	Conclusions	41
3	Introducción	43
3.1	Carisoprodol: situación actual	43
3.2	Farmacología de Carisoprodol	47
3.3	Relajantes musculares de acción central	48

3.4	Indicaciones de relajantes musculares de acción central: espasticidad versus dolor muscular agudo inespecífico	50
3.5	Trascendencia clínica, social y económica de los espasmos dolorosos de la espalda	52
3.6	Justificación	55
4	Hipótesis	57
5	Objetivos	58
6	Material y Métodos	60
6.1	Diseño y aleatorización	60
6.2	Selección de sujetos	61
6.3	Número de sujetos	61
6.4	Criterios de inclusión	62
6.5	Criterios de exclusión	62
6.6	Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos	65
6.7	Descripción del tratamiento	66
6.7.1	Dosis, intervalo, vía y forma de administración	67
6.7.2	Tratamientos concomitantes	67
6.7.3	Cumplimiento	67
6.8	Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta	68
6.8.1	Variables de valoración de la respuesta	68
6.8.1.1	Variables farmacocinéticas	68
6.8.1.2	Variables farmacodinámicas	68
6.8.2	Desarrollo del ensayo	70
6.8.3	Revisión de fin de estudio	76
6.8.4	Descripción de las variables objeto del estudio	76
6.8.4.1	Farmacocinética	76
6.8.4.2	Farmacodinamia y seguridad	78
6.9	Plan de análisis estadístico	88
6.9.1	Estadísticas descriptivas	88
6.9.2	Análisis principal	88
6.9.3	Análisis secundario	88
6.9.3.1	Análisis farmacodinámico	88
6.9.3.2	Seguridad	89
6.10	Acontecimientos adversos	89
6.11	Aspectos éticos	90
6.11.1	Consideraciones generales	90
6.11.2	Consentimiento informado	91
6.11.3	Seguro	91
6.12	Análisis estadístico	92
6.12.1	Definición de las poblaciones de análisis	92
6.12.2	Análisis farmacocinético	93

6.12.3	Resto de variables	94
6.12.4	Tolerabilidad	94
7	Resultados	95
7.1	Disposición de los sujetos	95
7.2	Características demográficas de los sujetos	95
7.3	Cumplimiento	96
7.4	Resultados farmacocinéticos	97
7.4.1	Resultados de concentraciones plasmáticas <i>versus</i> tiempo	97
7.4.1.1	Media de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol <i>vs</i> tiempo, D1	97
7.4.1.2	Media de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol <i>vs</i> tiempo, D14	97
7.4.1.3	Media de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol <i>vs</i> tiempo, D7	98
7.4.1.4	Media de las concentraciones plasmáticas de Meprobamato <i>vs</i> tiempo, D1	99
7.4.1.5	Media de las concentraciones plasmáticas de Meprobamato <i>vs</i> tiempo, D14	99
7.4.1.6	Media de las concentraciones plasmáticas de Meprobamato <i>vs</i> tiempo, D7	100
7.4.1.7	Media de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol <i>vs</i> tiempo, D1, distribución por fenotipo	101
7.4.1.8	Media de las concentraciones plasmáticas de Meprobamato <i>vs</i> tiempo, D1, distribución por fenotipo	101
7.4.2	Análisis farmacocinético	102
7.4.2.1	Análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos. Carisoprodol. Día 1	103
7.4.2.2	Análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol. Día 14	104
7.4.2.3	Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 1	105
7.4.2.4	Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 14	106
7.4.2.5	Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol. Día 7	107
7.4.2.6	Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 7	108
7.5	Resultados farmacodinámicos	110
7.5.1	Actividad muscular- Electromiograma y Dinamometría	110
7.5.1.1	Amplitud del potencial de acción	110
7.5.1.2	Fatiga	116
7.5.1.3	Fuerza muscular-Dinamometría	120
7.5.2	Actividad central- Sedación	133
7.5.2.1	Grado de sedación subjetivo (sujeto). Escala analógica visual (VAS)	133
7.5.2.2	Grado de sedación subjetivo (investigador). Escala analógica visual (VAS)	139
7.5.2.3	Somnolencia percibida por el sujeto mediante la escala Stanford (SSS)	146
7.5.2.4	Sedación determinada por el investigador para la escala Stanford (SSS)	152
7.5.3	Tolerabilidad	158
7.5.3.1	Actividad Psicomotora	158
7.5.3.2	Dosis, concentración y relación con la respuesta	182
7.5.3.3	Abstinencia	184
7.5.3.4	Acontecimientos adversos	185

8	Discusión	186
9	Conclusiones	201
10	Bibliografía	203
11	Anexos	223

1 RESUMEN

Carisoprodol es un relajante muscular de origen central indicado en el tratamiento del dolor agudo músculoesquelético, fundamentalmente la lumbalgia aguda, generalmente asociado a AINES y paracetamol. A pesar de encontrarse comercializado desde 1959, su mecanismo de acción no es bien conocido. Estos fármacos parecen producir su efecto en ratas inhibiendo la actividad interneuronal y bloqueando las neuronas polisinápticas de la médula espinal y formación reticular descendente, mientras que en humanos se describen como sedantes. En el caso concreto de Carisoprodol, además había incertidumbre sobre si este tenía un efecto directo en sí mismo o si su efecto y efectos adversos estaban mediados por Meprobamato, su principal metabolito activo. No hay acuerdo en la literatura sobre los métodos adecuados para evaluar los efectos de los relajantes musculares de acción central.

Por otra parte, los problemas de seguridad generados a raíz de las publicaciones en la literatura de casos de abuso y dependencia de Carisoprodol provocaron la recomendación de la suspensión de la autorización de comercialización por parte del CHMP, aunque en otros países como EE.UU. y Canadá se mantiene comercializado.

Así pues, diseñamos un ensayo clínico con el fin de caracterizar la farmacocinética de Carisoprodol y Meprobamato tras dosis únicas y múltiples, ya que sólo existían estudios con dosis únicas. Se incluyó además una dosis doble en el día 7, aleatorizada de modo independiente del resto para obtener información sobre los efectos de dosis más elevadas. Además, el estudio tenía como finalidad estudiar los efectos centrales y musculares directos de Carisoprodol, así como la capacidad del fármaco de inhibir la

actividad psicomotora, para intentar correlacionar todos estos efectos con Carisoprodol o con su metabolito Meprobamato. Por último, se estudió la seguridad del fármaco y la capacidad de producir síntomas de abstinencia bajo condiciones de uso recomendadas y en condiciones controladas.

1.1 MÉTODOS

1.1.1 Diseño del estudio

Se diseñó un ensayo clínico cruzado, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, para caracterizar el perfil farmacocinético de Carisoprodol y Meprobamato tras dosis única y múltiple. Se añadió una dosis doble en el día 7 aleatorizada de forma independiente al resto del tratamiento. El carácter doble ciego controlado con placebo se hizo para limitar los sesgos en la conducta y la interpretación de los resultados farmacodinámicos.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, junto con las normas de buena práctica clínica. Fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos previo a cualquier procedimiento del estudio.

1.1.2 Sujetos

Se seleccionó a trece voluntarios sanos (8 varones y 5 mujeres) tras comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Consideramos que la

población de voluntarios sanos era la más adecuada para minimizar la variabilidad de las características cinéticas entre los sujetos y evitar las interacciones fisiológicas y farmacológicas del individuo enfermo.

1.1.3 Administración del fármaco de estudio

Cada voluntario recibió una dosis única de 350 mg de Carisoprodol o placebo, para continuar con la administración durante 12 días del mismo tratamiento en dosis progresivas, seguido de una última dosis en el día 14 de cada periodo. Cada voluntario cruzó entonces al brazo alternativo y recibió el mismo número de comprimidos del segundo tratamiento (Carisoprodol o placebo) siguiendo un esquema de tratamiento idéntico. Los periodos estuvieron separados por un periodo de lavado mínimo de 14 días. El séptimo día de cada periodo se administró una dosis de 700 mg de Carisoprodol o de placebo, aleatorizada de modo independiente al resto del tratamiento. El aumento de dosis fue progresivo con el fin de facilitar la tolerabilidad del tratamiento y evitar las pérdidas. El plan de estudio queda resumido en la tabla 1.

Tabla 1. Plan de estudio.

	Periodo A (Carisoprodol/ placebo)				Periodo B (Carisoprodol/placebo)			
	D1	D7	D14		D1	D7	D14	
				D 14 PA + 48, 120 y 168h				D 14 P B + 168- 24h
PK	X	X	X		X	X	X	
EMG	X		X		X	X	X	
Escala sedación	X	X	X		X	X	X	
Actividad psicomotora	X	X	X		X	X	X	

	Periodo A (Carisoprodol/ placebo)				Periodo B (Carisoprodol/placebo)			
Dinamometría	X	X	X		X	X	X	
Acontecimientos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X
Síntomas de abstinencia				X				X

PK: farmacocinética; EMG: electromiograma; D: día; PA: periodo A; PB: periodo B

1.1.4 Evaluación farmacocinética

Se realizaron extracciones para obtenerse muestras de farmacocinética los días 1 y 14 (Tabla 2). El día 7 se omitieron las extracciones correspondientes a +24h.

Tabla 2. Muestras para farmacocinética.

Basal	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
-------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Los parámetros farmacocinéticos para Carisoprodol y Meprobamato en cada una de las situaciones estudiadas incluyeron: AUC_{0-∞}, AUC_{0-t}, AUC₀₋₈, AUC₀₋₁₂, C_{max} y T_{max}. Se empleó el program WIN-NONLIN para la estimación de los parámetros.

1.1.5 Evaluación farmacodinámica

Los test se administraron los días 1, 7 y 14 de cada periodo, en el momento basal, y +1,5 y +5 horas tras la administración del fármaco (teórica T_{max} de Carisoprodol y Meprobamato respectivamente). Con el fin de evitar el efecto de la ansiedad generada en los voluntarios por los procedimientos experimentales y minimizar el efecto del aprendizaje se realizó un entrenamiento previo de cada voluntario en el periodo basal.

Durante las sesiones de entrenamiento los test fueron administrados por el mismo

investigador, en el mismo orden y tras recibir las mismas instrucciones estándar que durante las sesiones experimentales.

1.1.5.1 Actividad

Electromiograma (EMG)

Se realizó el estudio mediante estimulación repetitiva en nervio facial izquierdo, con registro en músculo frontal. En cada voluntario se llevaron a cabo tres registros. Se detectó la modificación de la amplitud del potencial de acción del músculo frontal (μV) tras un estímulo supramaximal; y la incidencia de fatiga muscular tras un tren de estímulos.

Dinamometría

Se determinó la fuerza de agarre de la mano con los sujetos sentados y el codo apoyado. Se realizaron dos lecturas. La fuerza de agarre se utiliza frecuentemente en preclínica para estimar actividad muscular.

Actividad central: sedación

Se determinó la sensación subjetiva de somnolencia por el sujeto y el investigador mediante la escala analógica visual (VAS), y mediante la escala Stanford (*Stanford Sleepiness Scale*; SSS).

1.1.5.2 Tolerabilidad

Se emplearon: la escala de Clave de números (*Digit Symbol Substitution Test; DSST*), una versión modificada del test de Cancelación, la realización de unas sumas sencillas, y el tiempo de reacción visual simple. Estos test se han empleado en ensayos clínicos tras la administración de sedantes.

Los síntomas de abstinencia se evaluaron 2, 5 y 7 días tras finalizar el tratamiento, utilizando los criterios de abstinencia para sedantes, hipnóticos o ansiolíticos del DSM IV.

Los acontecimientos adversos se registraron durante el estudio; y se determinaron signos clínicos, analíticos y ECG.

1.1.5 Análisis estadístico

Teniendo en cuenta el objetivo primario del estudio, se seleccionó el menor tamaño muestral que permitiese describir la farmacocinética de Carisoprodol y su metabolito; posibilitando además el análisis farmacodinámico exploratorio, cuya finalidad era esencialmente descriptiva. Se tomó como referencia el tamaño muestral empleado en los ensayos de farmacocinética. Para garantizar una muestra de 12 sujetos, se seleccionaron 13, de los que 12 acabaron el estudio.

Para los parámetros farmacodinámicos se calcularon media, desviación estándar, error estándar, mediana, máximo y mínimo. Se analizaron las gráficas de los resultados

farmacodinámicos versus tiempo, y se efectuaron análisis mediante ANCOVA y MANOVA para cada variable dependiente, con el fin de explorar el efecto del fármaco y los cambios frente a la basal. Los parámetros farmacodinámicos fueron considerados las variables dependientes cuantitativas; Carisoprodol y Meprobamato las independientes. Se emplearon los programas WinNONLIN y SPSS.

1.2 RESULTADOS

1.2.1 Resultados farmacocinéticos

La farmacocinética de Carisoprodol y Meprobamato fue caracterizada adecuadamente tras dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol (ver Apartado 7.4.). La C_{max} tras la administración de una dosis única de Carisoprodol fue de 2580 ± 1214 ng/mL; el AUC_∞ 8072 ± 6303 hr*ng/mL; y la T_{1/2} fue de 2.0 ± 0.8 horas; y de 2181 ± 605 ng/mL; 34529 ± 7747 hr*ng/mL y 9.0 ± 1.8 para Carisoprodol y Meprobamato respectivamente. Se detectó acumulación de Meprobamato pero no de Carisoprodol tras dosis múltiples. Los sujetos fueron caracterizados como metabolizadores rápidos o lentos de sustratos de CYP2C19, analizándose de nuevo los resultados (ver sección 7.4.1.7).

1.2.2 Resultados farmacodinámicos

1.2.2.1 Actividad

Electromiograma (EMG)

No evidenciamos un descenso en la amplitud del potencial de acción tras una dosis única, múltiple o doble de Carisoprodol comparada con placebo. Sin embargo, sí se detectó una tendencia en la aparición de fatiga del potencial de acción tras estímulos

repetitivos 5 horas tras la dosis de 700 mg del fármaco comparada con placebo ($p=0,09$).

Dinamometría

En nuestro estudio se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que recibieron Carisoprodol o placebo 1,5 horas tras la administración del fármaco en el día 7 para la mano izquierda y en el día 1 y 7 para la mano derecha. Se produjo un empeoramiento en la ejecución de la técnica con un descenso en ambos grupos de tratamiento a lo largo del día.

Actividad central: sedación

De forma general, la somnolencia se evidenció 1,5 horas tras dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol; retornando a sus niveles basales 5 horas postdosis. Se obtuvieron resultados similares para las dosis de 350 y 700 mg, si bien la magnitud del aumento de la somnolencia fue mayor tras la dosis de 700 mg. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la diferencia frente a la basal a las 1,5 horas (coincidiendo con la C_{max} de Carisoprodol), pero no 3,5 horas más tarde (coincidiendo con la C_{max} de Meprobamato).

1.2.2.2. Tolerabilidad

Actividad psicomotora

Las sesiones de entrenamiento permitieron reducir el potencial efecto de aprendizaje. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo necesario para realizar el test de Cancelación 1,5 horas tras la administración del fármaco y en el

número de respuestas correctas mediante el DSST 1,5 horas tras la administración de dosis únicas, múltiples y de forma más pronunciada, dosis dobles de Carisoprodol.

Además, se detectaron diferencias de 0,1 segundos en mediciones basales de 0,3 segundos para el tiempo de reacción visual simple tras dosis únicas y múltiples de Carisoprodol. Pese a que tan sólo las diferencias fuesen estadísticamente significativas 1,5 horas tras una dosis doble, el resto puede considerarse clínicamente relevantes.

No se detectaron diferencias entre los sujetos que recibían Carisoprodol o placebo en el tiempo que los sujetos precisaban para realizar sumas simples, aunque se evidenció cierta tendencia hacia la significación estadística tras una dosis doble en el número de respuestas incorrectas a las 1,5 horas.

De forma global, el efecto de Carisoprodol sobre las escalas validadas que determinan los efectos sobre la actividad psicomotora fue variable. La mayoría detectaron un efecto limitado a las 1,5 horas, fundamentalmente para la dosis doble

Abstinencia

Ningún sujeto cumplió los criterios de abstinencia del DSM-IV, aunque 5 experimentaron algún síntoma (1 insomnio, 1 náusea/vómitos, 2 ansiedad tras tratamiento activo y 1 tras placebo).

Acontecimientos Adversos

Se registraron 58 acontecimientos adversos, 28 de ellos tras la administración de

Carisoprodol. Al menos 31 de ellos podían tener una relación causal, 22 de éstos ocurrieron tras la administración de Carisoprodol. Todos fueron transitorios y ninguno fue grave. El más frecuente fue somnolencia (7 sujetos tras Carisoprodol, 1 tras placebo).

1.3 DISCUSIÓN

El perfil farmacocinético de Carisoprodol se caracterizó adecuadamente. Los parámetros farmacocinéticos tras dosis únicas fueron similares a los descritos previamente en la literatura, y no se detectaron diferencias mayores entre los días 1 y 14. No se evidenció acumulación de Carisoprodol tras 14 días de tratamiento, aunque sí niveles mayores de Cmax y AUC de Meprobamato y concentraciones basales de metabolito tras 14 días, indicando su acumulación. Dos de los trece sujetos fueron clasificados como metabolizadores lentos de sustratos de CYP2C19. La Cmax y AUC de Carisoprodol de los metabolizadores lentos fue mayor que las de los metabolizadores rápidos; mientras que la Cmax y AUC de Meprobamato fue mayor para los metabolizadores rápidos en comparación con los lentos. Estos hallazgos confirman que CYP2C19 es la isoenzima fundamental para el metabolismo de Carisoprodol.

No hubo evidencia directa de relajación muscular en nuestro estudio aunque teniendo en cuenta la ausencia de validación de la técnica, el hecho de que de acuerdo con nuestra revisión era la primera vez que se empleaban técnicas electromiográficas para intentar evidenciar los efectos de Carisoprodol y el escaso tamaño muestral de nuestra investigación, deberían realizarse estudios adicionales antes de concluir sobre los efectos de Carisoprodol y otros relajantes musculares en los parámetros electromiográficos.

Intentamos correlacionar la relajación muscular con la fuerza de agarre (fuerza muscular máxima) determinada mediante dinamometría, ya que es aún hoy la técnica de referencia y es sencilla y reproducible. Sólo se detectaron diferencias entre los sujetos que recibieron Carisoprodol o placebo 1,5 horas tras la administración del fármaco en la fuerza ejercida en el día 7 para la mano izquierda y en los días 1 y 7 para la derecha. De forma llamativa, se produjo un empeoramiento en la ejecución de la técnica con un descenso en ambos grupos de tratamiento a lo largo del día, en probable relación con un descenso en la motivación de los sujetos.

Tal y como anticipábamos, la escala continua VAS, fue más sensible a los cambios en la somnolencia en términos de cambio respecto a la basal que la escala discreta SSS, aunque mediante ambas se detectaron diferencias estadísticamente significativas 1,5 horas tras la administración de dosis únicas, múltiples y dobles del fármaco.

Además, las escalas que evaluaban la somnolencia por el propio sujeto parecen haber sido más sensibles que las administradas por el investigador. Pese a ello, las evaluaciones del investigador fueron razonablemente sensibles.

Nuestros datos parecen confirmar un efecto directo de Carisoprodol más que un efecto mediado por Meprobamato. Teniendo en cuenta el efecto sobre el tiempo de reacción visual simple, sobre el test de Cancelación y sobre el DSST, un efecto clínicamente relevante en la ejecución de tareas complejas en la vida real, no puede excluirse. Sin embargo, es interesante y tranquilizador desde el punto de vista clínico que incluso en

ausencia de modificaciones mayores en la actividad psicomotora, los sujetos no infraestimasen el grado de sedación producido.

Podría además cuestionarse la elección de la dosis, ya que podría interpretarse que la dosis de 350 mg/8 horas era demasiado baja para la batería de test empleados. Sin embargo, la inclusión de la dosis de 700 mg hace que esta hipótesis sea improbable, ya que es una dosis elevada, la mayor de las recomendadas, y fue suficiente para detectar cambios en los test de actividad psicomotora, sedación y dinamometría.

Otra posible limitación del estudio para la extrapolación de los datos a la población es que no se incluyesen sujetos de edad avanzada; ya que es en esta población en la que la aparición de sedación y alteración de la actividad psicomotora es más probable y más peligrosa. Sin embargo, los sujetos de nuestra muestra eran jóvenes y no familiarizados con los efectos de los depresores del SNC, y eran por tanto presumiblemente más sensibles a sus efectos.

En cuanto a la tolerancia del tratamiento, los criterios diagnósticos para detección de abstinencia para sedantes, hipnóticos o ansiolíticos son ítems comúnmente utilizados en la práctica clínica diaria. Ningún sujeto cumplió los criterios de dependencia de acuerdo con el DSM-IV. Estos datos son concordantes con los casos publicados.

Puede considerarse que las condiciones controladas de un ensayo clínico no son representativas de las situaciones en las cuales las conductas de dependencia tienden a producirse. Sin embargo, las condiciones del estudio sí son comparables a las situaciones clínicas bajo supervisión médica estricta, y en esta situación, junto con el

efecto limitado de sobre las capacidades psicomotoras y la ausencia de signos de dependencia en condiciones recomendadas de uso, el riesgo de dependencia es probablemente bajo.

Por lo demás, el tratamiento fue bien tolerado. El acontecimiento adverso más frecuente y esperado, somnolencia, sucedió en 7 sujetos tras el tratamiento con Carisoprodol, 1 tras placebo y 1 tras ambos, y no apareció en 4 sujetos. No se detectó un aumento en la incidencia o intensidad de efectos adversos en los metabolizadores lentos de sustratos de CYP2C19.

1.4 CONCLUSIONES

El estudio ha permitido caracterizar los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol y Meprobamato tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol. No se evidenció acumulación de Carisoprodol durante los 14 días de tratamiento; sin embargo sí se detectó acumulación de Meprobamato. La C_{max} y AUC de Carisoprodol de los metabolizadores lentos fue claramente mayor que las de los metabolizadores rápidos; y viceversa, confirmando que CYP2C19 es la isoenzima fundamental para el metabolismo de Carisoprodol.

No pudimos detectar efecto relajante directo sobre el músculo mediante electromiograma. En cuanto a la dinamometría, pudo detectarse un efecto tan sólo tras dosis doble de Carisoprodol. Se trata de un método altamente dependiente de la motivación del sujeto. La batería de test utilizados para evaluar la sedación y la capacidad para inhibir la actividad psicomotora fue sensible para estimar los efectos de Carisoprodol. Las escalas para evaluar la sedación son más sensibles cuando son

autoadministradas. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en sedación, lo cual es congruente con la hipótesis previa de que los relajantes musculares centrales, al menos en parte, actúan mediante sedación.

Las diferencias más importantes en los efectos centrales (sedación y actividad psicomotora) y sobre la capacidad psicomotora fueron variables, pero más evidentes tras dosis dobles y tras 1,5 horas tras la administración de Carisoprodol, lo cual sugiere que Carisoprodol presenta una actividad central mediada por Carisoprodol y no por Meprobamato.

No se detectaron síntomas o signos de dependencia en nuestro estudio, el riesgo de dependencia bajo las recomendaciones de uso autorizadas y bajo condiciones estrictas de supervisión médica son limitadas.

2 SUMMARY

Carisoprodol is a centrally acting skeletal muscle relaxant used to treat acute, painful musculoskeletal conditions, mainly lower back pain, often as adjunct to NSAIDs or acetaminophen. Despite being available since 1959, its precise mode of action is still not fully understood. Centrally acting skeletal muscle relaxants (CMR) appear to produce their muscle relaxant effects in rats by inhibiting interneuronal activity and blocking polysynaptic neurons in the spinal cord and descending reticular formation; while in man it has been suggested that they might produce their effects through sedation, with resultant depression of neuronal activity. Regarding Carisoprodol, further uncertainties remain, as it is not clear whether Carisoprodol has an effect on itself, or whether it is exclusively mediated through Meprobamate, its main active metabolite. In addition, there is no general agreement in the pharmacological literature on what methods are adequate to assess CMR effects.

Further problems have arisen regarding the use of this drug, as case reports on abuse of Carisoprodol have been reported in the literature; which resulted in the recommendation by the European Medicines Agency of the suspension of marketing authorisations for Carisoprodol-containing medicinal products in Europe. However, Carisoprodol is still authorized in USA and Canada.

Therefore we designed a clinical trial to characterize the pharmacokinetics of Carisoprodol and Meprobamate after single and multiple doses of Carisoprodol, as pharmacokinetic studies had only been performed after single doses of the drug. In order to obtain further information with higher doses, a double dose was administered on day 7. In addition, the pharmacodynamic objectives of the present study were to

explore the pharmacodynamics of Carisoprodol by measuring central action parameters and a direct effect on the muscle, in order to investigate whether Carisoprodol has an effect on itself, or whether it is mediated through Meprobamate; and to examine its tolerability and to estimate the incidence of withdrawal symptoms under recommended conditions of use.

2.1 METHODS

2.1.1 Study design

A double-blinded, placebo controlled, randomized, crossover, 2-period design was used in order to characterize the pharmacokinetic profile of Carisoprodol and Meprobamate after a single and a double dose of Carisoprodol. A double dose was administered on day 7. The study was controlled with placebo in order to limit the occurrence of unconscious bias in the performance, conduct and interpretation of pharmacodynamic outcomes, presumably very sensitive to treatment identification.

The study was performed according to the rules for good clinical and was authorized by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos (HCSC) and by the AEMPS (Spanish agency on medicines and sanitary products). The ethics principles of the Declaration of Helsinki and its further revisions, together with the principles of Good Clinical Practice, were observed, with written informed consent given by each subject prior to any study procedure.

2.1.2 Subjects

Eight male and 5 female healthy Caucasian volunteers were enrolled after having met inclusion criteria and passed exclusion criteria. Healthy subjects were selected as the

target population, assuming that pharmacodynamics, tolerability and withdrawal symptoms would be predictive in patients. In addition, taking into account that pharmacokinetics was the primary objective, healthy volunteers appeared to be the population in which variability could be more effectively minimized, while valuable exploratory data regarding secondary objectives could also be extracted.

2.1.3 Study drug administration

Carisoprodol (350 mg tablets) or placebo was to be taken orally at increasing doses (every 12 hours for 6 days and every 8 hours for a further 6 days). After a minimum 14-day washout period, the volunteers were crossed over to the alternate arm. The treatment sequences were assigned by a computer-generated randomization schedule. On Day 7 of each period a dose of 700 mg of Carisoprodol or placebo was administered according to a different randomization list. The increase in the dose was progressive in order to facilitate the tolerability of the treatment and to avoid drop-outs.

The study plan for most relevant activities is described in Table 3.

Table 3 Study Plan

	Period A (Carisoprodol/ placebo)				Period B (Carisoprodol/placebo)			
	D1	D7	D14	Day 14 period A + 48, 120 and 168h	D1	D7	D14	Day 14 period B + 168- 24h
PK	X	X	X		X	X	X	
EMG	X		X		X	X	X	
Sedation scales	X	X	X		X	X	X	
Psychomotor activity	X	X	X		X	X	X	
Dynamometry	X	X	X		X	X	X	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X
Withdrawal symptoms				X				X

PK: pharmacokinetics; EMG: electromyogram

2.1.4 Pharmacokinetic Assessment

Blood samples were drawn at each of the following time points (Table 4).

Table 4. Pharmacokinetic samples

Basal	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
-------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Pharmacokinetic parameters for Carisoprodol and Meprobamate in each of the situations studied included AUC_{0-∞}, AUC_{0-t}, AUC₀₋₈, AUC₀₋₁₂, C_{max} and T_{max}. The plasma concentration values were entered into a program of kinetic adjustment (WIN-NONLIN) for the individual estimation of the drug parameters.

2.1.5 Pharmacodynamic Assessment

The full battery of tests was administered on days 1, 7 and 14 of each period (baseline measurement, and 1.5 and 5 h after drug administration, an estimation of the theoretical T_{max} for Carisoprodol and meprobamate).

Training session were undertaken in order to avoid a learning effect and the anxiety produced by psychomotor tests. During training sessions the battery tests were administered in the same order and with the same standard set of instructions as during experimental sessions, mimicking experimental environmental circumstances. All tests were administered by the same investigator.

2.1.5.1 Activity

Electromyogram (EMG)

The study was performed by repetitive stimulation of the left facial nerve, by placing the recording electrode over the frontalis muscle. A motor evoked potential with supramaximal stimulus was obtained, and thereafter, repetitive stimulation of the nerve

with a constant intensity and an approximate frequency of 3 Hz, were induced. Peak amplitude of frontalis muscle action potential and incidence of muscle fatigue were estimated.

Dynamometry

Measurements of bilateral handgrip strength was determined with subjects sitting with the elbows supported on the table. The average of two readings was made for each hand. Grip strength is commonly used in drug development at preclinical level in order to estimate activity.

Central activity: sleepiness tests

Subjectively perceived somnolence (as per the investigator and as per the subject) was measured by the Stanford Sleepiness Scale (SSS), together with a 100-mm linear Visual Analogue Scale (VAS) with anchors alert to somnolence.

2.1.5.2 Tolerability

The original version Weschler Digit Symbol Substitution Test (DSST) and a modified version of the Cancellation Test (CT) were used. A task which consisted of adding up a sequence of 5 one-digit numbers was also performed; together with estimations of simple visual reaction time. The selected psychomotor performance tests have been used in clinical trials following the administration of different sedatives.

Withdrawal symptoms were assessed 2, 5 and 7 days after the end of treatment of each period, using the American Psychiatric Association DSM-IV diagnostic criteria for sedative, hypnotic, or anxiolytic withdrawal.

Adverse events were recorded throughout the study, up to 7 days after receiving the final dose of treatment. Safety was also monitored by recording vital signs, as well as chemistry/hematology/urinary analyses/ECG.

2.1.6 Statistical analysis

Taking into account that the crossover design allowed a reduced sample size and because the study's main objective was the pharmacokinetic characterization of Carisoprodol, while the pharmacodynamics evaluation was exploratory in nature, a minimum sample size of 12 subjects was aimed at. Taking into account potential losses to follow up, 13 met inclusion criteria and 12 finished the study.

Descriptive statistics on the pharmacodynamic parameters, as well as the differences versus baseline values were performed (mean, standard deviation, standard error, median, maximum and minimum values). In addition, a model of Analysis of Covariance (ANCOVA) and Multivariate analysis of variance (MANOVA) were performed for every dependent variable, to explore the effect of the drug and the changes along the time versus baseline values. Pharmacodynamic measurements were managed as quantitative variables and were considered the dependent variables; Carisoprodol and placebo were the independent factors. WinNONLIN and SPSS were used.

2.2 RESULTS

2.2.1 Pharmacokinetic results

The pharmacokinetics of Carisoprodol and meprobamate were adequately characterized after single, multiple and double dose of Carisoprodol (see section 7.4.). C_{max} after a single dose of Carisoprodol was 2580 ± 1214 ng/mL; AUC_∞ 8072 ± 6303 hr*ng/mL; and T_{1/2} was 2.0 ± 0.8 horas; and 2181 ± 605 ng/mL; 34529 ± 7747 hr*ng/mL y 9.0 ± 1.8 for Carisoprodol and Meprobamate respectively. Accumulation of Meprobamate was evidenced after multiple doses of Carisoprodol. Subjects were classified as poor or extensive metabolizers of CYP2C19 substrates; and pharmacokinetic results were analyzed according to this classification (see section 7.4.1.7).

2.2.2 Pharmacodynamic results

2.2.2.1 Activity

Electromyogram (EMG)

No decrease on the amplitude of the action potential of the frontalis muscle was evidenced 1.5 or 5 hours versus baseline after single, multiple or double doses of Carisoprodol as compared to placebo. No statistically significant differences were detected either with the MANOVA or the ANCOVA analyses. Similar baseline values were observed for both treatment groups on each of the days on which the EMG were performed. A trend towards the appearance of fatigue of the action potential after repetitive stimuli 5 hours after drug administration was evidenced after a double dose of Carisoprodol (MANOVA), as compared to placebo ($p= 0.092$). No other statistically significant differences were detected.

Dynamometry

Concerning right hand dynamometry, statistically significant changes were shown for Carisoprodol versus placebo 1.5 hours after a single ($p= 0.007$) and after a double dose ($p= 0.005$) for the MANOVA. Similar results were shown for the left hand dynamometry, though statistically significant changes were only detected for Carisoprodol versus placebo 1.5 hours after a double dose of Carisoprodol ($p= 0.044$) upon the ANCOVA analysis, as well as by the MANOVA ($p= 0.04$). A decrease in subject's performance among both groups was evidenced during the day.

Central activity: sleepiness tests

There was an increase in somnolence as assessed by the study subject's for the group receiving Carisoprodol 1.5 hours after drug administration after single and multiple doses. An increase of a larger magnitude in the degree of somnolence was evidenced after a 700 mg dose of Carisoprodol. Statistically significant differences were detected at the time of Carisoprodol C_{max} but not at the C_{max} of Meprobamate.

2.2.2.2 TolerabilityPsychomotor impairment

Training sessions allowed a decrease in the learning effect. Despite this effect, an increase in the time to perform the task was noted after receiving a double dose of Carisoprodol. Changes were statistically significant 1.5 hours post-dose on days 14 ($p= 0.03$) and 7 ($p= 0.003$) with the ANCOVA analysis. Similar results were obtained with the MANOVA ($p= 0.048$ and 0.02 respectively). Baseline values for the DSST were similar for both treatment groups. A decrease in the number of correct answers was evidenced 1.5 hours after single, multiple or double doses of Carisoprodol. Differences

between Carisoprodol and placebo 1.5 hours after treatment were statistically significant on days D1 and D14 ($p = 0.049$, $p = 0.09$, respectively). A marked effect was also detected after a double dose, as the number of correct answers decreased up to 16.5 (mean) ($p = 0.01$, ANCOVA).

Limited differences were shown after single and multiple doses of Carisoprodol in the simple visual reaction time, though there was an increase of 0.1 second (in about 0.32 seconds) in the 1.5 hour versus baseline difference, for subjects receiving a double dose of Carisoprodol. A tendency is shown ($p = 0.06$) at 1.5 h on day 1, for the group receiving Carisoprodol, while clearly significant changes appeared after double doses ($p = 0.006$, ANCOVA).

No statistically significant changes were found for Carisoprodol on the time to perform simple sums, regardless of whether subjects were providing correct or incorrect answers. However, the number of mistakes on the test were also analyzed, showing a tendency towards significant changes on day 7, 1.5 hours after receiving a multiple dose of Carisoprodol on the MANOVA test ($p = 0.054$).

Abstinence Criteria –Withdrawal symptoms

No subject was found to comply with DSM-IV withdrawal criteria, though five symptoms were registered in total (1 insomnia, 1 nausea/vomiting and 2 anxiety after active treatment; and 1 anxiety after placebo treatment).

Adverse Events

Fifty-eight adverse events (AE) were recorded, 28 of them after Carisoprodol administration. Thirty-one AE had at least a possible causal relationship, 22 of which occurred after Carisoprodol administration (13 cases of somnolence, 3 headache, 2 transient anxiety, 1 insomnia, 1 nausea, 1 hiccup, 1 dizziness), and 9 after placebo (2 somnolence, 4 headache, 1 diarrhea, 1 abdominal pain, 1 erythema). All AE were transient and none of them was serious. The most frequent AE was somnolence, which occurred in 7 subjects after treatment with Carisoprodol, in one subject after treatment with placebo, in 1 subject after treatment with both and did not appeared in 4 subjects.

2.3 DISCUSSION

The pharmacokinetic profile of Carisoprodol was adequately characterized. The rate and extent of Carisoprodol absorption appeared to be comparable between the single and multiple doses of Carisoprodol. Pharmacokinetic parameters after single doses were similar to those previously described in the literature. No Carisoprodol accumulation was evidenced after 14 days of treatment; though higher C_{max} and AUC of Meprobamate and baseline concentrations of the metabolite were detected after 14 days of treatment indicating accumulation. Two of the 13 subjects of the study were classified phenotypically as poor metabolizers of CYP2C19 substrates. C_{max} and AUC of Carisoprodol were considerably higher in these subjects; while C_{max} and AUC of meprobamate were higher for extensive metabolizers. These findings confirm the primary role of CYP2C19 in the metabolism of Carisoprodol.

One of the main objectives of this study was to investigate a direct effect of Carisoprodol on the muscle by measuring the action potential and the incidence of

fatigue of the frontalis muscle. No decrease on the amplitude of the action potential was evidenced after single, multiple or double doses of Carisoprodol as compared to placebo. However, a trend towards the appearance of fatigue of the action potential after repetitive stimuli 5 hours after drug administration was evidenced after a double dose of Carisoprodol as compared to placebo. Given the absence of validation of the technique, together with the limited sample size and the fact that to our knowledge, it was the first time EMG was used to estimate the effects of Carisoprodol, further studies might be useful before a definitive conclusion on the effects of Carisoprodol and other SMR on EMG parameters can be reached.

Grip strength is commonly used in drug development at preclinical level to infer muscle relaxation in mice. Differences between subjects receiving Carisoprodol or placebo were only detected 1.5 hours after drug administration in the maximum strength exerted on day 7 for the left hand and on day 1 and 7 for the right hand. Apparently, there was a decrease for both treatment groups throughout the day, probably due to a decrease in motivation.

Since centrally acting muscle relaxants are thought to exercise their action by means of sedation, we attempted to explore the pharmacodynamics of Carisoprodol by measuring subjectively perceived somnolence by the subjects and by the investigator. Overall, increases in the subject's and investigators' perceived somnolence were evidenced 1.5 hours after single, multiple and double doses of Carisoprodol; returning to baseline values at 5 hours postdose. Similar values were obtained for single and double doses of Carisoprodol, though an increase of a larger magnitude was evidenced after a 700 mg dose. Statistically significant differences in the difference versus baseline were detected

at 1.5 hours post-dose, though not 3.5 hours later. Perceived somnolence appears, therefore, to have been short-lasting, and related to the theoretical C_{max} of Carisoprodol (1.5 hours), and not to that of meprobamate (5 hours). This data appear to confirm that Carisoprodol has an effect in itself, rather than being exclusively mediated through meprobamate.

As anticipated, due to the nature of the scales, the continuous visual analogue scale appear to have been slightly more sensitive to changes in somnolence in terms of absolute change from baseline than the discrete SSS, though both scales were capable of detecting significant differences 1.5 hours after drug administration. In addition, scales that rely on subject's perception of somnolence appear to have been to some extent more sensitive, probably confirming the need to incorporate subjective measurements into clinical trials; though, surprisingly, investigators' assessments were reasonably sensitive.

Overall, the effect of Carisoprodol on validated scales measuring psychomotor impairment appears to have been variable, with most scales detecting a limited effect at 1.5 hours, mainly for the double dose. Again, the data appear to confirm an effect of Carisoprodol rather than being mediated by Meprobamate. Given the effect on visual reaction time, on DSST and on CT, a clinically relevant effect in performing real-life complex activities, cannot be excluded. Of note, it is reassuring that even in the absence of major impairing effects, subjects did not under-estimate their degree of somnolence.

It could be questioned whether the doses utilized were too low to allow for a difference to be detected in the battery of tests used. However, the inclusion of the 700 mg makes

this hypothesis unlikely, as it is quite a large dosage, the maximum dose under recommended conditions of use and sufficient to detect changes in psychomotor tests. It should also be noted that no elderly patients were included, and it is in these patients in whom the appearance of psychomotor impairment and sedation is more likely. On the other hand, it should be considered that the selected subjects were young and probably not familiar with the general effects of CNS depressants.

There was no evidence of withdrawal symptoms after recommended conditions of use, as no subject was found to comply with DSM-IV criteria. These data are concordant with published case reports for abuse, which seem to suggest that dependence appears after consumption of Carisoprodol ranging from 3 months to one year, usually in patients with a history of drug abuse. It should be noted that most frequent strategies to assess abuse liability of a drug include measuring subjective effects such as drug-liking, euphoria and elation, and objective effects such as psychomotor impairment. As mentioned above, the impairing effect of Carisoprodol was lower than expected, though it was out of the scope of this trial to evaluate the abuse liability of Carisoprodol. It should be noted too, that the controlled conditions of a clinical trial are not representative of those situations in which conducts of dependence are prone to occur. However, the former can be comparable to a clinical situation with a strict medical supervision, and in this situation, together with a limited impairing effect and the absence of physical dependence under recommended conditions of use, the risk of dependence is probably low.

2.4 CONCLUSIONS

The study allowed for full characterization of the pharmacokinetic profile of Carisoprodol and its main metabolite Meprobamate. Accumulation of Meprobamate, but not of Carisoprodol was evidenced after multiple doses of treatment. Our study could also confirm the primary role of CYP2C19 in the pharmacokinetics of Meprobamate.

No evidence of direct muscle relaxation was evidenced in our study, though the difficulties in performing EMG, as there are no standard, validated directions to be followed, probably partly due to the fact that it is a complex, painful technique; and the fact that dynamometry results were highly dependent on subject's motivation should be taken into account. Further studies should investigate in depth whether these techniques are useful for other CMR. On the other hand, it was confirmed that the battery of tests used to evaluate sedation and psychomotor impairment were sensitive in evaluating the effects of Carisoprodol. As expected, statistically significant differences on sedation were evidenced throughout the study, which is consistent with the previous hypothesis which proposes that CMR act, at least partly, through sedation.

It should be noted that most significant differences were detected 1.5 hours after drug administration, suggesting that Carisoprodol has a centrally acting activity which is not mediated by Carisoprodol. The effect on impairment was variable though most evident after double doses and 1.5 hours after drug administration, probably being mediated by Carisoprodol.

There was no evidence of withdrawal symptoms in our study, and the risk of dependence under recommended conditions of use and under strict medical supervision, appears to be limited.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 CARISOPRODOL: SITUACIÓN ACTUAL

Carisoprol (N-isopropil-2 metil-2-propil-1,3-propanediol dicarbamato) es un relajante muscular de acción central empleado en espasmos musculares de origen inflamatorio o postraumático, especialmente de la región lumbar, normalmente asociado al uso de AINES o paracetamol. Se administra en comprimidos de 250 o 350 mg/6 u 8 horas generalmente durante periodos inferiores a 2 o 3 semanas. La dosis máxima recomendada es de 700 mg cada 8 horas durante 3-4 días (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2004; Laboratorios Belmac, 2005; Sweetman, 2005; FDA, 2009).

Se encuentra comercializado en la actualidad en EE.UU. y Canadá, aunque en el primero es una sustancia controlada (nivel IV de los V existentes mediante la *Controlled Substances Act* (Drug Enforcement Administration, 2011).

En 2007, la Agencia Noruega de Prescripción emitió una alerta informando a los Estados Miembros de que tras una nueva evaluación del beneficio-riesgo de Carisoprodol por parte de la Agencia en la que se concluía que Carisoprodol se asociaba a un elevado riesgo de abuso, adicción, intoxicación y eventos relacionados con la disminución de la actividad psicomotora; el titular de autorización de comercialización en el país noruego retiraba el fármaco (EMA, 2007). Tal y como establece la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, artículo 107, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products*

for Human Use, CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) inició un nuevo procedimiento de revisión con el fin de emitir una recomendación sobre el mantenimiento, modificación, suspensión o retirada de la autorización de comercialización del fármaco en la Unión Europea.

La literatura recogía desde hacía varios años numerosas publicaciones de casos aislados o series de casos de abuso y dependencia de Carisoprodol (Sikdar et.al., 1993; Littrel et al., 1993; Waldman, 1994; Logan et al., 2000; Bailye et al., 2002; Boothby et al., 2003; Reeves et al., 2004; Toth et al. 2004; Owens et al., 2007); y se habían descrito fenómenos de tolerancia y abstinencia hasta en un 69% de los sujetos expuestos a Carisoprodol en sustitución de opiáceos en pacientes con antecedentes personales de drogadicción (Sikdar et al., 1993). Además los datos de un nuevo estudio epidemiológico noruego que recogía la información de la Base de Datos Noruega de Prescripción que contiene la información de los medicamentos dispensados en el país escandinavo (Bramness et al., 2007), y del sistema público de EE.UU. que monitoriza las visitas a los Servicios de Urgencias relacionados con las drogas (*Drug Abuse Warning Network Series*, 2003) y que había a su vez detectado un aumento en el número de ingresos en Urgencias en los que estaba involucrado Carisoprodol; provocaron la recomendación de la suspensión de la autorización de comercialización por parte del CHMP y la posterior retirada en los países europeos (EMA, 2007). Previamente se encontraba autorizado en Europa en Dinamarca, Eslovaquia, España, Finlandia, Grecia, Hungría, Islandia, Italia, Noruega, Reino Unido, República Checa y Suecia, como único principio activo o como parte de combinaciones con paracetamol, cafeína o metamizol (EMA, 2007).

La alerta noruega había generado por tanto múltiples interrogantes sobre Carisoprodol, que era oportuno intentar esclarecer. .

Así pues, a las dudas sobre su seguridad se añadía el hecho de que se trataba de un fármaco comercializado desde 1959, pero sobre el que no había consenso en cuanto a su mecanismo de acción (al igual que sobre el resto de medicamentos de su grupo). Estos fármacos parecen producir su efecto en ratas inhibiendo la actividad interneuronal y bloqueando las neuronas polisinápticas de la médula espinal y formación reticular descendente, mientras que en humanos su efecto parece estar mediado por sedación pese a la ausencia de evidencias directas en la literatura en este sentido (Elenbass et al., 1980; Waldman., 1994; Boothby et al., 2003; Littrell et al., 2005a; Sweetman, 2005). No parece existir evidencia de la relajación directa de la musculatura por Carisoprodol y se ha postulado que posiblemente a mayor sedación mayor relajación (Boothby et al., 2004).

La revisión realizada para intentar obtener cierta evidencia sobre su mecanismo de acción reveló que tampoco hay acuerdo en la literatura sobre los métodos adecuados para evaluar los efectos de los relajantes musculares de acción central, ya que escasa atención se ha prestado desde el punto de vista farmacológico por parte de las autoridades regulatorias a este grupo de fármacos. Ninguno de los fármacos autorizados había superado, como era habitual en la época en la que fueron comercializados, revisiones sobre su mecanismo de acción, eficacia y seguridad adecuadas a los estándares actuales, y generó la duda sobre cuáles serían los métodos no invasivos más

adecuados para evaluar el mecanismo de acción de los sedantes centrales. Tampoco había estudios de búsqueda de dosis adecuados, pues no existían variables farmacodinámicas adecuadas y la autorización de dosis iniciales se había basado en asunciones básicas de máxima dosis tolerada más que en los estudios de búsqueda de dosis oportunos. A la luz de los problemas de seguridad identificados con posterioridad no parecía la aproximación más adecuada. De hecho, dos ensayos clínicos recientes realizados en 1390 pacientes con lumbalgia aguda detectaron que tratamientos de 7 días de duración con Carisoprodol 250 mg cada 8 horas y por la noche, es decir una dosis inferior a la recomendada con anterioridad, fue eficaz en el alivio de la lumbalgia comparado con placebo; asociándose además a una incidencia menor de efectos adverso. Estos ensayos condujeron a la autorización de la dosis de 250 mg/8 horas en EE.UU. recientemente (Ralph et al., 2008; Serfer et al., 2010).

En el caso concreto de Carisoprodol, además había incertidumbre sobre si este tenía un efecto directo en sí mismo o si su efecto y efectos adversos estaban mediados por Meprobamato, su principal metabolito activo (Littrel et al., 1993; Bramness et al., 2004). Meprobamato es farmacológicamente similar a los barbitúricos activando los receptores GABA_A de un modo similar a estos. Su efecto se antagoniza por bemegrida (un antagonista barbitúrico), pero no por flumazenilo (González et al., 2009); aunque presenta un riesgo de adicción similar a las benzodiacepinas (Rho et al., 1997). Se comercializó en 1955 como ansiolítico, aunque al igual que los barbitúricos, fue reemplazado por las benzodiacepinas debido a la aparición de casos de insuficiencia respiratoria, cardiorrespiratoria, coma, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca y muerte tras dosis elevadas de Meprobamato, generalmente mayores a 12 gramos (Littrell et al., 1993). Datos preclínicos *in vivo* e *in vitro* sugieren que Carisoprodol puede activar los

receptores GABA_A de un modo similar a los barbitúricos sin estar mediado por Meprobamato (González et., 2009).

Por último, su farmacocinética no había sido adecuadamente caracterizada pues sólo existían estudios con dosis únicas (Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996; Simon et al., 2010).

3.2 FARMACOLOGÍA DE CARISOPRODOL

Carisoprodol se absorbe rápidamente por vía oral, y sufre un extenso metabolismo hepático fundamentalmente por la isoenzima del sistema microsomal P450 CYP2C19 (Tse et al., 2014, Dalen et al., 96, Bramness et al., 2005), siendo el principal producto Meprobamato que, como hemos visto, presenta actividad farmacológica. Un producto menor es hidroxí-Carisoprodol. Ambos son metabolizados posteriormente a hidroxil-Meprobamato, conjugados y eliminados por la orina (Bramness et al., 2005). Se transfiere a la leche materna (Nordeng et al., 2001). La T_{max} es variable oscilando entre 45 ± 14 minutos y $1,6 \pm 0,5$ horas en metabolizadores rápidos para sustratos del CYP2C19; y $2,0 \pm 1,2$ horas y 229 minutos para metabolizadores lentos (Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996; Bramness et al., 2005). De forma llamativa el estudio farmacocinético más reciente no especifica si discriminó entre metabolizadores rápidos y lentos (Simon et al., 2010). La semivida de eliminación de Meprobamato oscila según los distintos ensayos entre $1,66 \pm 0,76$ y $1,76 \pm 0,1$ horas; y $3,66 \pm 0,2$ y $6,27$ horas para los metabolizadores rápidos y lentos respectivamente. En cuanto a la T_{max} de Meprobamato tras dosis repetidas, oscila en los distintos estudios realizados tras dosis

única entre 3,7 y 4,5 horas y entre 6 y 7,8 horas para metabolizadores rápidos y lentos respectivamente (Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996; Bramness et al., 2005). La semivida de Meprobamato tras dosis únicas alcanza las 9,63 horas (Simon et al., 2010).

Los efectos secundarios más frecuentes de Carisoprodol son somnolencia, ataxia, temblor, agitación, irritabilidad, insomnio, letargo y cefalea. También pueden aparecer erupciones cutáneas, prurito, náuseas, vómitos, hipo o dolor abdominal. Rara vez puede producir eritema multiforme, eosinofilia y erupción fija medicamentosa; excepcionalmente, taquicardia, hipotensión ortostática, rubor facial o leucopenia. Existe riesgo de reacción idiosincrática a los pocos minutos u horas después de las primeras dosis que incluye debilidad, alteraciones del habla, déficit visual temporal, ataxia y parálisis transitoria (Waldman, 1994). El efecto adverso más frecuente es la somnolencia (Elenbaas, 1980; Waldman, 1994; Catálogo de especialidades farmacéuticas 05, Ficha técnica Carisoprodol 05; FDA 2009).

3.3 RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL

Los relajantes musculares de acción central actualmente autorizados en España (grupo farmacoterapéutico M03B) serían los ésteres del ácido carbámico (grupo M03BA: metocarbamol; previamente también Carisoprodol) y otros agentes de acción central (grupo M03BX: baclofeno, ciclobenzaprina, tiocolchicósido, tizanidina, tolperisona); que se encuentran autorizados en las siguientes indicaciones:

- Metocarbamol: autorizado solo o en combinación con paracetamol para el tratamiento del dolor asociado al espasmo de la musculatura esquelética en cualquier región del aparato locomotor (FAES Farma, 2004).

- Baclofeno: autorizado para el tratamiento de la espasticidad crónica (Novartis Farmacéutica SA, 2012)

- Ciclobenzaprina: indicado en el alivio de espasmos musculares asociados a condiciones dolorosas músculo-esqueléticas (Meda Pharma, SAU, 2013).

- Tiocolchicosido: autorizado en combinación con paracetamol como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años (Teofarma S.r.l., 2015).

- Tizanidina: autorizado para el tratamiento espasmos musculares dolorosos asociados a trastornos estáticos y funcionales de la columna vertebral (síndromes cervicales o lumbares), o que producen tras intervenciones quirúrgicas. Además se encuentra autorizado para el tratamiento de la espasticidad debida a trastornos neurológicos (Laus Farma, SA, 2014).

- Tolperisona es un relajante muscular comercializado en la Unión Europea desde 1960 para el tratamiento de los espasmos musculares y la espasticidad producida por distintas

entidades clínicas. No comercializado actualmente en España. En junio de 2012 la EMA recomendó que su indicación fuese restringida al tratamiento de adultos con espasticidad asociada a enfermedad cerebro-vascular debido a problemas de seguridad (EMA, 2012).

3.4 INDICACIONES DE RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL: ESPASTICIDAD VERSUS DOLOR MUSCULAR AGUDO INESPECÍFICO

Por tanto, los relajantes musculares están indicados en dos entidades clínicas completamente diferentes de distinta trascendencia clínica: la espasticidad de los síndromes de la motoneurona superior y el dolor muscular o los espasmos musculares causados por las entidades músculo-esqueléticas periféricas.

La eficacia de relajantes centrales como baclofeno, la tolperisona y tizanidina en la espasticidad producida por trastornos neurológicos y mediada por la inhibición de la transmisión mono y polisináptica en la médula espinal (Elenbaas, 1980; Waldman, 1994), está fuera del ámbito de nuestro estudio; ya que nuestro interés se centraba en relajantes de acción central con indicación en el tratamiento de los espasmos dolorosos de la espalda.

Los tratamientos farmacológicos constituyen uno de los ejes del tratamiento en esta última indicación, al romper el ciclo espasmo-dolor-espasmo que desencadena el dolor. Este modelo intenta explicar cómo la evolución y la progresión del dolor se basa en que

un evento inicial que ocasiona un espasmo muscular inicia un ciclo en el que el dolor resultante causa un aumento del espasmo muscular, produciendo a su vez un aumento del dolor, estableciéndose un ciclo que se autoperpetúa. Así, una contracción muscular sostenida causada por un estímulo nociceptivo en los tejidos periféricos, activa la vía dolorosa aferente proyectando el dolor a las raíces dorsales. Estos estímulos dolorosos activan las vías motoras anteriores ocasionando mayor contracción muscular (Toth et al., 2004).

Distintas revisiones avalan el uso de los relajantes musculares de acción central en el tratamiento del dolor de espalda agudo inespecífico, y en particular del dolor lumbar. En la revisión sobre el uso de relajantes musculares para la lumbalgia del grupo Cochrane (Van Tulder et al., 2003), se concluye que hay evidencia firme sobre la eficacia de estos fármacos en el tratamiento del dolor lumbar agudo, aunque no hay evidencias sobre si son más o menos efectivos que los analgésicos y los AINES. Otros metanálisis también detectan un efecto de los relajantes musculares, aunque de magnitudes variables: efecto moderado en ensayos controlados con placebo (Machado et al., 2009) o mayor efecto en ensayos no controlados con placebo (Keller et al., 2007). Por ello, la mayoría de los autores los incluyen en el algoritmo terapéutico del dolor lumbar inespecífico junto con AINES y paracetamol (Toth et al, 2004; Cassaza, 2012; Witenko et al., 2014); aunque ninguna guía específica qué relajante muscular es preferible, ni existen ensayos comparativos entre ellos.

Otras técnicas como la manipulación vertebral, acupuntura etc. son de eficacia más controvertida y no están uniformemente recogidas en todas las recomendaciones. La Sociedad Americana del Dolor y el Colegio de Médicos Americano especifica que

paracetamol y AINES deben constituir el tratamiento de primera línea, debido a su perfil favorable de efectos adversos. Tan sólo en casos refractarios se recomienda el uso de relajantes musculares, benzodiacepinas y opioides (Chou et al., 2007). Estas recomendaciones contrastan con su uso real ya que un 18,5% de los pacientes recibe relajantes musculares centrales de inicio (Van Tulder et al., 2003). Otros estudios también confirman que los AINES y los relajantes musculares son las intervenciones iniciales más frecuentes para la lumbalgia aguda (Hart et al, 1995; Vogt et al., 2005). También existen datos que sugieren que se usan durante más tiempo del recomendado (44,5% de los pacientes usaban relajantes musculares durante más de un año en el periodo de 1988 a 1994) (Dillon et al., 2004).

3.5 TRASCENDENCIA CLÍNICA, SOCIAL Y ECONÓMICA DE LOS ESPASMOS DOLOROSOS DE LA ESPALDA

El espasmo músculo-esquelético de la espalda constituye un cuadro caracterizado por el dolor, la rigidez y la movilidad reducida. Los episodios suelen ser recurrentes, y la resolución del dolor incompleta, presentando los pacientes en gran medida un dolor crónico residual, con episodios de brotes agudos. Generalmente el dolor aumenta con la inmovilización prolongada, la sedestación, la deambulación prolongada y los viajes.

Desde el punto de vista clínico no se trata de un problema menor; estando su elevado impacto social y económico marcado por su frecuencia y su carácter recidivante e invalidante.

Así, los trastornos músculo-esqueléticos de la espalda son la segunda causa más frecuente de consulta, y constituyen hasta un 20 % de las consultas de atención primaria y de las prescripciones farmacológicas en países de nuestro entorno (Hart et al., 1995; Rasker, 1995; United States Bone and Joint Initiative, 2011). De estos, la lumbalgia es la entidad más frecuente. Su incidencia se ha estimado en 28 episodios por 1000 personas-año, siendo discretamente más frecuente en varones (Woolf y Pfleger, 2003). La prevalencia de un episodio doloroso es del 15 al 20% de la población (Hart et al., 1995; Feuerstein et al, 2004), y la prevalencia acumulada a lo largo de la vida oscila entre un 60 y un 80% (Toth et al., 2004).

Los costes directos e indirectos se estiman en EE.UU. en aproximadamente 100.000 millones USD /año (Feuerstein et al., 2004; Vogt et al., 2005; Simon et al., 2010). Estos costes no discriminan entre costes directos o indirectos, pero como ya se ha mencionado, los estudios confirman que los AINES y los relajantes musculares son las intervenciones iniciales más frecuentes para la lumbalgia aguda (Hart et al, 1995; Vogt et al., 2005). De hecho, los relajantes musculares como Carisoprodol y ciclobenzaprina constituyen hasta un 45% de las prescripciones realizadas para el dolor musculoesquelético. De estos el más frecuentemente prescrito entre 2003 y 2004 fue Carisoprodol (13,29%) (Toth et al., 2004).

Así, los costes asociados a los espasmos músculo-esqueléticos representan aproximadamente el 20% del coste total de los gastos por enfermedad (en su mayor parte debido a costes indirectos), constituyendo los costes directos entre un 0,7 y un 1,2% en los distintos países (Yelin et al., 1995, Badley et al., 1994; Goetzel et al.,

2003). Los costes directos en 1990 en EE.UU., incluyendo hospitalizaciones, consultas, medicación y otros, incluyeron 24 mil millones de dólares (Toth et al., 2004). En cuanto a los costes indirectos, de las bajas laborales de duración superior a 4 días producidas por trastornos musculo-esqueléticos, 33% son debidas a dolor lumbar, 20% por dolor cervical y de hombro y tan sólo 3% por entidades más graves como artritis reumatoide (Brage et al., 1998). En el Reino Unido 31 millones de días de trabajo se perdieron en 2013 debidos a dolores musculares, lumbalgia y cervicalgia, siendo la causa fundamental de bajas por enfermedad (British Office for National Statistics, 2014). En España y en el resto de países de nuestro entorno los datos son similares, constituyendo el dolor lumbar una de las principales causas de bajas laborales (Umbría-Mendiola et al., 2002; Gómez-Conesa y Valbuena, 2005; Ocaña Jiménez, 2007). Los costes indirectos no son debidos exclusivamente al absentismo laboral, sino incluso a la pérdida de productividad estando en el puesto de trabajo (Steward et al., 2003).

La lumbalgia constituye además una de las causas más frecuentes de incapacidad (Yelin et al., 1995). El estudio *Global Burden of Disease* 2010, que examinó la prevalencia global y regional, incapacidad y costes de los trastornos músculo esqueléticos entre los años 1980 a 2010 en la población de 187 países de 21 regiones, definió la prevalencia y peso de los trastornos musculo-esqueléticos entre los años 1990 a 2010, representando un 21.3% de los años vividos con incapacidad. De las entidades clínicas músculo-esqueléticas, el dolor lumbar es la condición que genera más años vividos con incapacidad (March et al., 2014; Hoy et al., 2015). Así, los costes indirectos globales de los trastornos músculo-esqueléticos de los adultos de entre 18 y 64 años en EE.UU. entre 2004-2006 fue de 373 mil millones de dólares (USBIJ).

3.5 JUSTIFICACIÓN

Así pues, consideramos que la realización de un estudio que intentase caracterizar algunas de las cuestiones no aclaradas sobre Carisoprodol sería de utilidad. Su farmacocinética tras dosis múltiples no había sido descrita. Tampoco su mecanismo de acción había sido caracterizado, ni existían evidencias sobre si produce una relajación directa del músculo o si su efecto analgésico depende exclusivamente de la sedación que produce. Tampoco existe consenso en la literatura sobre cuáles serían los métodos no invasivos para evaluar los efectos los relajantes musculares centrales. En el caso concreto de Carisoprodol, además había incertidumbre sobre si Carisoprodol tenía un efecto directo en sí mismo o si su efecto y efectos adversos estaban mediados por Meprobamato.

Consideramos que la cuestión es de gran interés no sólo porque Carisoprodol continúa comercializado en distintos países, sino porque además en España existen distintos relajantes musculares de acción central actualmente comercializados cuyo mecanismo de acción no ha sido adecuadamente caracterizado y nuestro modelo de evaluación farmacocinético y farmacodinámico podría resultar de utilidad para la valoración de fármacos de mecanismo similar.

Así pues, diseñamos un ensayo clínico cruzado, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, para estudiar la farmacocinética tras dosis únicas, múltiples y dobles, en condiciones recomendadas de uso. Además, el estudio tenía como finalidad estudiar los

efectos centrales y musculares directos de Carisoprodol, así como la capacidad del fármaco de inhibir la actividad psicomotora, para intentar correlacionar todos estos efectos con Carisoprodol o con su metabolito Meprobamato. Por último, se estudió la seguridad del fármaco y la capacidad de producir síntomas de abstinencia bajo condiciones de uso y periodos recomendados y en condiciones controladas.

4. HIPÓTESIS

- Es posible establecer un modelo de evaluación del efecto de Carisoprodol basado en la farmacocinética y farmacodinamia.
- Carisoprodol ejerce su acción por un mecanismo mixto, de sedación central y acción miorrelajante directa.
- La acción miorrelajante de Carisoprodol se refleja en el potencial de acción del músculo *frontalis*, la incidencia de fatiga muscular y la fuerza muscular de la mano (fuerza de agarre).
- La tolerabilidad de Carisoprodol se puede evaluar mediante test que determinan la actividad psicomotora.
- Carisoprodol no produce adicción en las condiciones de uso recomendadas.
- El efecto de Carisoprodol no está mediado exclusivamente por el efecto del Meprobamato, su principal metabolito activo, sino que tiene un efecto en sí mismo.

5 OBJETIVOS

A tenor de lo expuesto, se plantea un ensayo clínico cruzado, controlado con placebo, doble ciego, para tratar de comprobar los efectos de Carisoprodol a través de parámetros que reflejen tanto su potencial efecto central como periférico, así como las concentraciones del fármaco y de su metabolito, con el propósito de relacionar los potenciales efectos con la temporalidad de las concentraciones. Con todo ello se diseña un modelo que podría considerarse de utilidad para evaluación de fármacos de mecanismo similar.

Así, el objetivo principal del presente estudio sería:

- estimar los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato tras dosis única y repetidas por vía oral, en voluntarios sanos, para intentar inferir la posible relación del efecto con el fármaco original y/o con su metabolito.

El objetivo secundario sería evaluar los siguientes parámetros con carácter descriptivo y comparando los resultados tras la administración de Carisoprodol frente a placebo:

- parámetros de acción farmacológica muscular tras dosis única, doble y repetidas (disminución de la amplitud del potencial de acción del músculo frontal, incidencia de fatiga muscular post-estimulación repetitiva, comparación en la fuerza muscular evaluada por dinamometría).

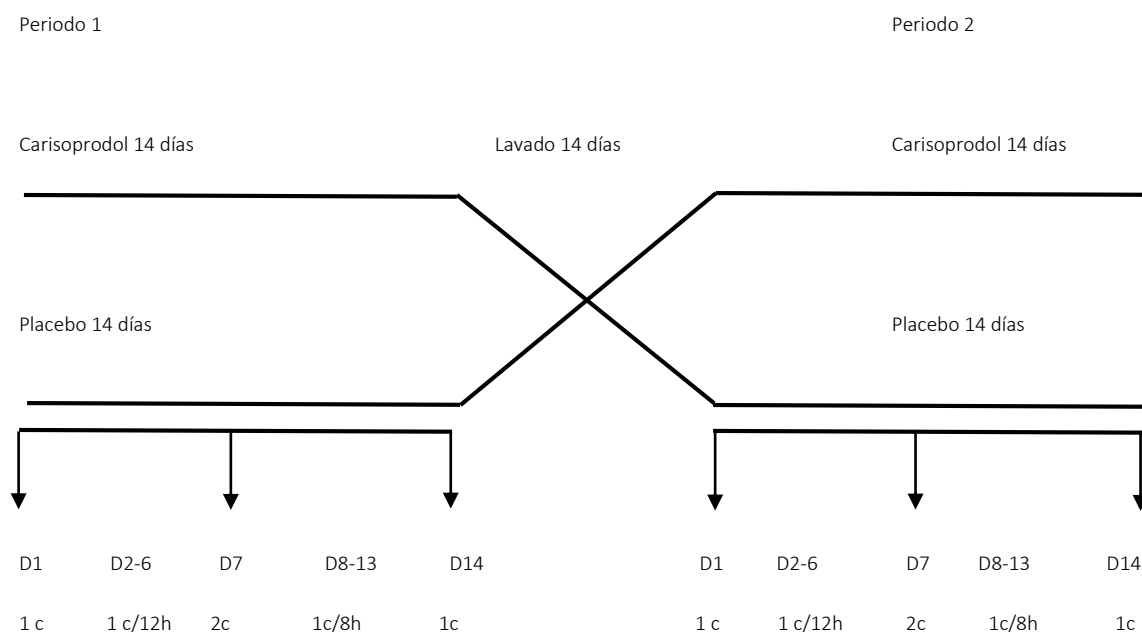
- parámetros de acción farmacológica central tras dosis única, doble y dosis repetidas (comparación del grado de sedación subjetivo).
- tolerabilidad tras dosis única, doble y dosis repetidas (comparación del empeoramiento en la puntuación de los test para actividad psicomotora, y descripción y comparación de la incidencia de eventos adversos).
- aparición de criterios para el diagnóstico de abstinencia tras la supresión del tratamiento a dosis repetidas.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO Y ALEATORIZACIÓN

Ensayo clínico de farmacocinética y farmacodinamia, cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Carisoprodol en las condiciones de uso recomendadas en voluntarios sanos. Se incluyeron dos periodos de tratamiento en cada uno de los cuales se administró una única dosis (D1) por vía oral del tratamiento correspondiente (Carisoprodol o placebo), para continuar con la administración durante 12 días del mismo tratamiento en dosis progresivas (cada 12 horas durante 6 días y cada 8 horas durante 6 días más), seguido de una última dosis en el día 14 de cada periodo. El séptimo día se administró una dosis doble de Carisoprodol o placebo. Los periodos estuvieron separados por un periodo de lavado mínimo de 14 días (ver Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática del estudio.



La asignación de los sujetos a la secuencia en que recibieron los tratamientos estuvo designada mediante una tabla de aleatorización generada por ordenador. Se realizó una asignación balanceada por bloques (mismo número de sujetos inician con una fórmula u otra). La aleatorización de la dosis doble del séptimo día se realizó de manera independiente.

El estudio fue financiado por laboratorios Belmac, SA.

6.2 SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Voluntarios sanos de ambos sexos, que cumpliesen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión (ver apartados 6.4. y 6.5.).

6.3 NÚMERO DE SUJETOS

El tamaño muestral se determinó teniendo en cuenta la menor variabilidad del diseño cruzado, que el objetivo primario era caracterizar la farmacocinética de Carisoprodol y Meprobamato y que la evaluación farmacodinámica era exploratoria y con finalidad esencialmente descriptiva. Así, se seleccionó el menor tamaño muestral que permitiese describir la farmacocinética de Carisoprodol y su metabolito, tomándose como referencia el tamaño muestral empleado en los ensayos de farmacocinética y bioequivalencia (EMEA, 2001). El mínimo tamaño habitualmente admitido para esta finalidad es de 12 sujetos, por lo que, en previsión de posibles abandonos y teniendo en consideración el número de secuencias de tratamiento, se eligió una muestra de 12 voluntarios sanos de ambos sexos, intentando que el número de voluntarios por sexo

fuese equilibrado, se seleccionaron 13 sujetos en previsión de alguna pérdida.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Voluntarios de cualquier sexo.

2.- Edad entre 18 y 40 años.

3.- Las mujeres fértiles debían presentar un resultado negativo en el test de embarazo realizado en los días previos al comienzo del estudio y comprometerse a utilizar un método anticonceptivo fiable hasta su finalización (excepto anovulatorios orales).

4.- Peso corporal entre 50 y 100 kg, con un índice de masa corporal comprendido entre 18 y 27 (Índice de Quetelet = peso en kg / (talla en m)²).

5.- Ausencia de anormalidades relevantes en la exploración clínica, el ECG y la analítica de seguridad y drogas.

6.- Aceptación de participar libre y voluntariamente, y otorgamiento de su consentimiento informado por escrito.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cualquiera de los siguientes:

- 1.- Fumador (al menos en las 6 semanas previas al inicio del estudio).
- 2.- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- 3.- Antecedentes de alcoholismo o drogodependencia y/o consumo de cualquier droga o sustancia de abuso en el mes anterior al inicio de la selección.
- 4.- Consumo importante de bebidas estimulantes (café, té, bebidas de cola, etc.; ingesta total superior a 400 mg de cafeína al día). Se considera que una taza de café contiene una cantidad aproximada de 100 mg de cafeína.
- 5.- Consumo de medicamentos que pudiesen afectar al fármaco en estudio:
 - Consumo regular de fármacos durante las dos semanas anteriores al inicio del estudio.
 - Consumo de inductores o inhibidores enzimáticos durante los tres meses anteriores (como barbitúricos, carbamacepina, eritromicina, fenitoína, anovulatorios orales, etc.).
 - El consumo ocasional de fármacos, incluso los dispensados sin receta, debía ser valorado por el investigador y comentado con el promotor.

- 6.- Haber participado en un ensayo clínico en los últimos 3 meses, o en 4 en el último año.
- 7.- Antecedentes de enfermedad clínicamente importante, o intervención quirúrgica mayor, en los últimos tres meses.
- 8.- Incapacidad de relacionarse y/o cooperar con los investigadores.
- 9.- Alergias medicamentosas.
- 10.- Enfermedades o trastornos que puedan afectar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de fármacos (malabsorción, edemas, insuficiencia hepática y/o renal, etc.).
- 11.- Resultados previos de serología positivos para Hepatitis B o C (no debida a inmunización) o HIV.
- 12.- Donación o pérdida de sangre mayor de 200 mL en los 3 meses previos al ensayo.
- 13.- Transfusión de sangre o derivados en los últimos 6 meses.
- 14.- Ejercicio físico extenuante en las 72 horas previas al ingreso.

15.- Ingesta de alcohol en las 48 previas al ingreso

6.6 CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS PREVISTOS DE LAS RETIRADAS Y ABANDONOS

Estaba previsto que los voluntarios finalizasen el estudio antes del tiempo previsto en las siguientes circunstancias:

- 1.- Aparición de acontecimientos adversos graves.
- 2.- Proceso intercurrente que en opinión del investigador requiera la retirada del voluntario.
- 3.- Presencia de alguna de las causas de exclusión a lo largo del estudio.
- 4.- Deseo voluntario del sujeto de no continuar en el estudio.

Estaba previsto que los sujetos que fuesen retirados o abandonasen el estudio no fuesen reemplazados, excepto por motivos que no hiciesen sospechar problemas graves con la medicación, y comprometieran la potencia estadística del estudio. Las razones para el abandono debían ser recogidas y especificadas claramente.

6.7 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

6.7.1 Dosis, intervalo, vía y forma de administración

Cada voluntario recibió una dosis única de 350 mg de Carisoprodol (Mio-relax®) o placebo, para continuar con la administración durante 12 días del mismo tratamiento en dosis progresivas (cada 12 horas durante 6 días y cada 8 horas durante 6 días más), seguido de una última dosis en el día 14 de cada periodo. Cada voluntario cruzó entonces al brazo alternativo y recibió el mismo número de comprimidos del segundo tratamiento (Carisoprodol o placebo) siguiendo un esquema de tratamiento idéntico. Los periodos estuvieron separados por un periodo de lavado de 14 días (mínimo). El séptimo día de cada periodo se administró una dosis de 700 mg de Carisoprodol o de placebo (ver apartado 6.1).

El aumento de dosis fue progresivo con el fin de facilitar la tolerabilidad del tratamiento y evitar las pérdidas. Antes de modificar la pauta, se realizó una visita para comprobar la tolerabilidad del tratamiento. Podía reducirse la dosis en un comprimido en caso de efectos secundarios dependientes de la dosis (independientemente de que el voluntario estuviese recibiendo uno, dos o tres comprimidos diariamente); pudiendo reiniciarse la pauta original en caso de tolerancia a los efectos adversos.

La medicación en los días 1, 7 y 14 de cada periodo se tomó en ayunas (mínimo de 10 horas) con 200 ml de agua, bajo supervisión médica. Durante aproximadamente 1,5 horas tras la toma de la medicación los voluntarios permanecieron sentados. No se

ingirieron alimentos hasta transcurridas 2 horas de la administración del fármaco. La ingesta de líquidos (agua) fue libre a partir de las dos horas de la toma del fármaco.

La medicación consumida diariamente se reflejó en el inventario de medicación.

6.7.2 Tratamientos concomitantes

Únicamente se permitía la toma de paracetamol como medicación concomitante, quedando registrada la administración en el cuaderno de recogida de datos (CRD) del voluntario. En caso de necesidad de administración de alguna otra medicación durante el ensayo, esta debía ser valorada por el investigador.

6.7.3 Cumplimiento

La medicación en los días 1, 7, 12, 13 y 14 de cada periodo se administró en la Unidad de Estudios de Farmacología Clínica, bajo la supervisión de un miembro del equipo investigador. Los voluntarios recibieron un número determinado de comprimidos debiendo aportar el número de comprimidos sobrantes al acudir a la Unidad. El cumplimiento se controló mediante recuento de la medicación sobrante y comprobación de los registros del diario del voluntario.

6.8 DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

6.8.1 Variables de valoración de la respuesta

6.8.1.1 Variables farmacocinéticas

Parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato en cada una de las condiciones estudiadas:

AUC_{0-∞}, AUC_{0-t}, AUC₀₋₈, AUC₀₋₁₂, C_{max}, T_{max}

6.8.1.2 Variables farmacodinámicas

Actividad sobre el músculo:

- Modificación de la amplitud del potencial de acción del músculo frontal (μV) tras un estímulo supramaximal (Ver Apartado 6.8.4.2).
- Incidencia de fatiga muscular tras un tren de estímulos (Ver Apartado 6.8.4.2).
- Fuerza muscular de la mano (fuerza de agarre), determinada mediante dinamometría (kg) (Ver Apartado 6.8.4.2).

Actividad central:

- Grado de sedación (medida por el investigador y el voluntario):
 - determinada mediante la escala Stanford (SSS) (grado de sedación ordenado del 1-7). Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo I.
 - determinada mediante la escala analógico-visual (VAS) (0-100 mm). Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo II.

Actividad psicomotora:

- Tiempo de reacción visual simple (segundos). Ver apartado 6.8.4.2.
- Test de Cancelación (tiempo en segundos – 1 segundo por omisión). Ver Ver apartado 6.8.4.2 y Anexo III.
- Clave de números (DSST) (número de aciertos). Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo IV.
- Aritmética (segundos en realizar sumas simples). Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo V.

Tolerabilidad:

- Criterios para el diagnóstico de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos según el DSM-IV (ver Apartado 7.5.3.3).
- Examen analítico de seguridad en sangre y orina: descripción de valores anómalos.

- Controles clínicos: hallazgos anómalos de los controles clínicos realizados entre los que se incluye: exploración, anamnesis, constantes vitales y acontecimientos adversos
- ECG: Descripción de resultados anómalos.

6.8.2 Desarrollo del ensayo

Los sujetos se obtuvieron del panel de voluntario de la Unidad. Fueron notificados y se realizaron test para comprobar su elegibilidad. Fueron seleccionados en orden de disponibilidad hasta alcanzar el número previsto.

Los sujetos fueron examinados previamente a su inclusión en el estudio para verificar su estado de salud y los criterios de inclusión en el ensayo. Para ello se registraron los siguientes datos: datos personales, historia médica detallada (anamnesis y exploración física, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica y temperatura axilar, electrocardiograma de 12 derivaciones, análisis de sangre (sistemático de sangre y fórmula leucocitaria, actividad de protrombina, glucosa, colesterol total, urea, albúmina, proteínas totales, creatinina, GPT, GOT, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, Ac. Úrico, LDH, calcio, sodio y potasio, serología hepatitis B y C y HIV), análisis de orina (sedimento, elementos anormales, drogas de abuso (opiáceos, cannabis, cocaína, anfetaminas), y test de embarazo en las mujeres.

La validez de la analítica de selección para ser considerada basal era de 21 días. En el caso de la serología, se siguió el criterio clínico del centro, que considera válidos los

resultados durante 3 meses.

El estudio se desarrolló en dos periodos de tratamiento (A y B), separados entre sí por un período de lavado de al menos 14 días sin tratamiento. Cada uno de los periodos se realizó tal y como se indica en el siguiente esquema (Tabla 5):

Tabla 5. Desarrollo del ensayo

		Periodo A							Día 14 periodo A + 48, 120 y 168h			Periodo B							Día 14 periodo B + 48, 120 y 168h			Día 14 periodo B + 168-24h
	Selección (-21-0)	D0(ingreso*)	D1	D2 (d1+ 24h)	D3-11*	D12 y 13 ¹ (D13 ingreso)	D14	D15 (d14+24)	D14 + 48h	D14 +120h	D14+ 168h	D0 (ingreso*)	D1	D2 (d1+ 24h)	D3-11*	D12 y 13 ¹ (D13 ingreso)	D14	D15 (d14+24)	D14 + 48h	D14 +120h	D14+ 168h	Seguridad
Medicación			X	x	x	x	x						x	x	x	x	x					
Perfil básico	x																					x
Sistemático de sangre y fórmula leucocitaria	x																					x
Análisis de orina	x																					x
Actividad protrombina	x																					
Serología de hepatitis y HIV	x																					
Prueba embarazo (mujeres)		x										x										
Determinación de tóxicos	x																					
ECG	x																					x
Farmacocinética			X	x		x	x	x					x	x		x	x	x				
Electromiograma			X										x									

Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su relación con las características farmacocinéticas. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo.

		Periodo A							Día 14 periodo A + 48, 120 y 168h			Periodo B							Día 14 periodo B + 48, 120 y 168h			Día 14 periodo B + 168-24h	
	Selección (-21-0)	D0(ingreso*)	D1	D2 (d1+24h)	D3-11*	D12 y 13 ¹ (D13 ingreso)	D14	D15 (d14+24)	D14 + 48h	D14 +120h	D14+ 168h	D0 (ingreso*)	D1	D2 (d1+24h)	D3-11*	D12 y 13 ¹ (D13 ingreso)	D14	D15 (d14+24)	D14 + 48h	D14 +120h	D14+ 168h	Seguridad	
Escalas de Sedación			X				x						x				x						
Actividad psicomotora			X				x						x				x						
Dinamometría			X				x						x				x						
Entrenamiento para escalas, actividad psicomotora y dinamometría.	x																						
Control clínico:																							
Exploración		x				x						x				x							
Anamnesis general		x				x						x				x							
Constantes vitales			x				x						x				x						
Acontecimientos adversos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Criterios para el diagnóstico de abstinencia.									x	x	x								x	x	x		

*. El día 7 se controló el cumplimiento y la tolerancia, tras lo cual se administró una dosis única de 700 mg o placebo, y se realizaron extracciones farmacocinéticas, y mediciones de actividad psicomotora, dinamometría y sedación. Los días 7 y 14 del segundo periodo se realizaron EMG opcionales. 1. La tarde del ingreso (día 0 y 13 de cada periodo), se realizó la exploración física y anamnesis general.

Los voluntarios ingresaron en la Unidad de Estudios de Farmacología Clínica a las 20:00 horas del día anterior a la administración del fármaco y se les realizó un control clínico (anamnesis, exploración física y ECG) y test de embarazo en las mujeres, que se repitió en el ingreso previo a cada periodo de tratamiento.

Al día siguiente, antes de la administración de la medicación se tomaron las constantes vitales.

Los voluntarios permanecieron en la Unidad hasta unas 13 horas después de la administración del fármaco. Durante su estancia estuvieron siempre bajo supervisión médica.

La medicación se administró tal y como se refleja en el apartado 6.7.1.

Extracciones de sangre y manejo de las muestras

Se realizaron extracciones de sangre venosa para las determinaciones del fármaco y su metabolito y cálculo de los parámetros farmacocinéticos. Se procedió a la extracción de 14 muestras de sangre venosa por sujeto en los días 1 y 14 de cada periodo (tras dosis única y tras dosis repetidas), para la determinación de las concentraciones de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato en los siguientes tiempos tras la administración del fármaco (tiempo decimal en horas) (Tabla 6).

Tabla 6. Muestras para farmacocinética.

Basal	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
-------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

El séptimo día de cada periodo se realizaron las primeras 8 extracciones del esquema situado más arriba (Tabla 6); y en los días 12 y 13 se realizó una extracción basal suplementaria.

Estas extracciones se realizaron a través del catéter colocado al efecto. El volumen de sangre para las muestras de farmacocinética fue de unos 7 mL. En las extracciones (posteriores a la primera) se desechó el primer mL.

Las muestras de sangre se centrifugaron aproximadamente a 3000 rpm y a 4°C, durante 10 minutos, tras lo cual se separó el plasma y se congeló al menos a -20°C hasta el momento de su envío al Laboratorio para su análisis.

Las alícuotas de plasma se identificaron mediante etiquetas generadas por ordenador, indicando el código de protocolo, número del sujeto, el periodo de tratamiento, y el número de orden de la extracción (correlativo para cada tiempo de extracción).

Los procedimientos para las determinaciones farmacodinámicas se recogen en el Apartado 6.5.8.2.

6.8.3 Revisión de fin de estudio

La revisión de final de estudio se llevó a cabo en la última visita del último periodo (+168h desde la última dosis). El control clínico realizado al final del último periodo constó de: constantes vitales (frecuencia cardíaca, temperatura, tensión arterial), entrevista médica interrogando a los sujetos sobre acontecimientos adversos/estado de salud y, en caso de detectar alguna anomalía, exploración física u otras medidas que fueran necesarias. También se realizó un ECG y extracción para analítica de seguridad.

Asimismo, con la última extracción de farmacocinética en el segundo periodo y con la finalidad de clasificar los resultados farmacocinéticos, se determinó el fenotipo de metabolismo de mefenitoína.

6.8.4 Descripción de las variables objeto del estudio

6.8.4.1 Farmacocinética

Parámetros farmacocinéticos

Calculados a partir de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato:

- C_{max}: concentración plasmática máxima
- T_{max}: tiempo para alcanzar la C_{max}

- $t_{1/2\beta}$: tiempo de semivida plasmática ($0.693/b$)
- MRT: tiempo medio de residencia del producto en el organismo
- AUC_{0-t}: área bajo la curva tiempo/concentración plasmática, calculada por el método lineal trapezoidal desde el basal hasta la última concentración mensurable.
- AUC_{0-∞}: AUC_{0-t} + (C_t/K_e), AUC calculada por el método lineal trapezoidal hasta la última concentración mensurable (C_t), corregida para un área adicional calculada a partir de C_t .
- AUC₀₋₈: área bajo la curva tiempo/concentración plasmática, calculada por el método lineal trapezoidal desde el basal hasta la concentración medida en el tiempo +8 horas.
- AUC₀₋₁₂: área bajo la curva tiempo/concentración plasmática, calculada por el método lineal trapezoidal desde el basal hasta la concentración medida en el tiempo +12 horas.
- β : constante de eliminación calculada a partir de la pendiente de la representación semilogarítmica de la concentración frente al tiempo para la parte final de la curva.

Método de ajuste cinético

Se examinaron los parámetros mediante método no compartimental. Además se planteó explotar, si procedía, el ajuste a modelos compartimentales.

Todos los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de las concentraciones plasmáticas de Carisoprodol y su metabolito el Meprobamato.

Los tiempos de extracción se diseñaron de acuerdo con los datos disponibles (Bramness et al., 2005, Bramness et al., 2004, Dalen et al., 1996, Olsen et al., 1995, Olsen et al., 1994).

Método analítico para cuantificación del fármaco

A cargo del laboratorio encargado del análisis. Se analizaron únicamente las muestras correspondientes al brazo experimental y las basales correspondientes al brazo placebo.

6.8.4.2 Farmacodinamia y seguridad

Electromiograma (EMG):

Con el fin de determinar la modificación de la amplitud del potencial de acción del músculo frontal (μV) tras un estímulo supramaximal y la incidencia de fatiga muscular, se realizaron EMG.

La exploración se realizó por personal del servicio de Neurofisiología Clínica el primer día de cada periodo (medición basal, +1,5 y +5 horas). Se realizó el estudio neurofisiológico mediante estimulación repetitiva en nervio facial izquierdo, con electrodo percutáneo bipolar a nivel de mastoides y registro en músculo frontal. En cada

voluntario se llevaron a cabo tres registros consecutivos con los intervalos aproximados descritos anteriormente, siendo el registro basal previo a la administración del fármaco.

Se obtuvo un potencial evocado motor con estímulo supramaximal y posteriormente se estimuló de forma repetitiva manteniendo constante la intensidad del estímulo, con una frecuencia aproximada de 3 Hz.

Así, pudo detectarse la modificación de la amplitud del potencial de acción del músculo frontal (μV) tras un estímulo supramaximal; y posteriormente determinarse la incidencia de fatiga muscular tras un tren de estímulos.

Se realizaron determinaciones exploratorias opcionales en los días 7 y 14 del segundo periodo en los sujetos que otorgaron consentimiento.

Dinamometría

Se determinó la fuerza muscular máxima de la mano (fuerza de agarre) mediante dinamometría (kg).

La fuerza de agarre en preclínica, fundamentalmente en roedores, para medir la actividad relajante y determinar actividad (Simiand et al., 1989; Nevins et al., 1992, Maurissen et al., 2003). La fuerza de agarre de la mano medida por dinamometría se utiliza en humanos para medir fuerza muscular, estimar parámetros nutricionales, evaluar la función muscular y la neurotoxicidad. Cuando se realiza de forma

estandarizada se obtienen medidas reproducibles y consistentes (Alkhazrajy et al. 2004).

Se realizó un entrenamiento previo de cada voluntario en el periodo basal. Se midió la fuerza de agarre de la mano dominante y no dominante, calculándose para cada mano la media de dos determinaciones separadas entre sí por 5 segundos. La medición se realizó con el voluntario sentado con el codo apoyado sobre una superficie horizontal (mesa), presentando el antebrazo y brazo con un ángulo de 90° y la muñeca en una posición neutra. Se siguieron las recomendaciones estándar proporcionadas por Hillman y colaboradores y Massy-Westroop y colaboradores (Hillman et al., 2005; Massy-Westroop et al., 2011).

En general se recomienda que se estratifiquen los resultados por sexo y edad (Luna-Heredia, 2005); así como por peso, edad, comportamiento atlético, incapacidad o mano dominante (Keating y Matyas, 1996).

Actividad psicomotora y escalas de sedación

Para evaluar la actividad central se procedió a la determinar el grado de sedación por el investigador y el voluntario mediante la escala Stanford (grado de sedación ordenado del 1-7; ver Anexo I) y mediante la escala analógico-visual (0-100 mm; ver Anexo II). Para la evaluación de la actividad psicomotora se determinó el tiempo de reacción visual simple (segundos) y se emplearon los test de Cancelación (tiempo en segundos – 1 segundo por omisión; ver Anexo III), el test Clave de números (número de aciertos; ver Anexo IV) y se realizaron tareas de aritmética (segundos en realizar sumas simples; ver Anexo V).

Los test se administraron los días 1, 7 y 14 de cada periodo en los siguientes tiempos tras la administración del fármaco (tiempo decimal en horas): Basal, 1,5 y 5 horas; con el fin de determinar la determinación frente a la basal.

Con el fin de evitar el efecto de la ansiedad generada en los voluntarios por los procedimientos experimentales que puede tener una relación directa con el modo en que realicen los test (Willette, 1977), y para minimizar el efecto del aprendizaje se realizó un entrenamiento previo de cada voluntario en el periodo basal. No todos los test son igualmente sensibles al aprendizaje en la misma medida (por ejemplo el tiempo de reacción visual simple no se modifica sustancialmente con el entrenamiento). Todos los sujetos recibieron el mismo número de sesiones de entrenamiento para familiarizarse con los test (Waterloo, 1997; Wetherell, 1997).

Los test fueron administrados en el mismo orden durante las sesiones de entrenamiento y durante las sesiones experimentales, imitando además las condiciones experimentales (misma habitación, temperatura ambiente, condiciones de ruido y condiciones de trabajo -ergonomía, ordenador, teclado, confort etc.). Además, la ejecución de los test puede ser sensible a los ritmos circadianos por lo que siempre se administraron los test a la misma hora del día y bajo condiciones lumínicas similares (Wetherell, 1997). Un único miembro del equipo investigador administró los test para evitar la variabilidad por este motivo.

Antes de iniciar la sesión de aprendizaje se proporcionó a los voluntarios unas instrucciones estándar que eran leídas por el investigador con el fin de mantener la

uniformidad. Estas instrucciones fueron proporcionadas de nuevo antes de las sesiones experimentales.

Puesto que la atención no puede reducirse a un proceso único, se debían realizar múltiples escalas en distintos momentos. Por ello, en la elección de los test siempre se optó por los test más sencillos y breves posibles, ya a mayor duración del test mayores son las posibilidades de que el sujeto se fatigue (Armengol, 199). La ejecución de los test también depende de otros factores como la motivación o la distracción.

Escalas de sedación

Se seleccionaron la escala VAS y la escala Stanford porque son de fácil aplicación, sencillas y breves, y por tanto se pudieron realizar con la frecuencia necesaria.

Se empleó una versión traducida y validada del test de Stanford empleada habitualmente en las Unidades del Sueño de nuestro país (ver Anexo I). La escala de Stanford consta de 7 ítems que recogen los estados que oscilan desde un estado de máxima alerta (1) a uno de casi completa abstracción (7). Los sujetos debían marcar el estado que mejor describía su situación, comprobando previamente que el resto de frases no describían mejor su estado en ese momento.

Para la escala VAS, se empleó una versión similar a la escala original de Bond y Lader de 1972. Las evaluaciones subjetivas se marcaron con una cruz sobre una línea de 10 cm. En uno de los extremos figuraba la palabra “alerta” y en el opuesto la palabra

“somnoliento”. Se otorgó una medición en la escala métrica siendo 0 el estado que corresponde a la máxima alerta y 10 cm el que corresponde a un estado somnoliento. Se proporcionó una copia al sujeto y otra al investigador para que evaluase el voluntario. La escala está recogida en el Anexo II. Esta escala evalúa de forma reproducible la somnolencia del sujeto (Beaumont et al., 2001; Lucchesi et al., 2003). Se ha empleado con éxito en el estudio de distintos sedantes (Cohen et al., 1985, Frattola et al., 1990; Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996; Micallef et al., 2003).

Tiempo de reacción visual simple

Se empleó un programa informático para determinar el tiempo de reacción visual simple en segundos. Los voluntarios disponían de un ordenador para realizar el test en las mismas condiciones estándar. No era preciso el acceso a internet para evitar el efecto de la velocidad de la red (se empleó el programa informático Perera Psychological Software/Lab modules). Sobre la pantalla blanca aparecía un rectángulo azul a intervalos aleatorios (media aproximada de 4 segundos). Se solicitó a los sujetos que presionasen el botón en cuanto viesan aparecer el rectángulo. La latencia de respuesta se determinó tras 10 mediciones. Los tiempos de reacción visual simple se determinaron tras varios intentos para minimizar los errores (debidos por ejemplo a una distracción) (Wetherell, 1997).

Los test de reacción visual o auditiva simple se han empleado para la evaluación de la actividad psicomotora producida por distintos sedantes (Roache y Griffiths, 1987; Girre et al., 1991a, Girre et al., 1991b; Ĩngum J et al., 1994; Luchessi, et al., 2003; Luchessi et al., 2005).

Test de Cancelación (*Cancellation Test, CT*)

Se utilizó una versión modificada del test original de Diller et al. de 1974, que consistía en la versión ADAS de Mohs et al. de 1997, manteniendo las condiciones de tamaño y tipo de letra y espaciado del test original (ver Anexo III). Se presentó a los sujetos una hoja que contenía 312 letras aleatorias organizadas en tres filas. En la parte inferior de cada test figuraban dos letras que el sujeto debía tachar de las filas, siguiendo el orden de cada línea. Se registró el tiempo empleado en realizar el test. También se tomaron en consideración el número de errores, ya que los individuos normales tienden a no cometerlos (Henao, 2000).

Este test se ha empleado para el estudio de la actividad psicomotora producida por distintos fármacos y bajo distintas condiciones experimentales (Girre et al., 1991a, Girre et al., 1991b; Graw et al., 2001; Lucchesi et al., 2003; Lucchesi et al., 2005; Hemmetre et al., 2000; Massy-Westropp et al., 2011). Evalúa la atención sostenida, la atención selectiva, la búsqueda visual, la velocidad psicomotora, y la coordinación fina. Los resultados pueden verse determinados por el tamaño de la matriz, su configuración, el tamaño de letra, el estilo y el método de cancelación. Además los resultados son sensibles a la edad, educación, género y trasfondo cultural. Suelen cometerse pocos errores por lo que es preferible medir el tiempo en el que se realiza (generalmente se resta un segundo por cada error cometido) (Byrd et al., 2004).

Clave de Números (*Digit Symbol Substitution Test; DSST*)

Para realizar este test se presentó a los sujetos una hoja que contenía 100 dígitos aleatorizados (0-9) incluidos dentro de una casilla y dispuestos en 4 filas (ver Anexo IV). En la casilla situada debajo de cada número, los sujetos debían insertar el símbolo correspondiente según el código indicado en la parte superior de cada página. Debían rellenar todas las casillas en orden sin dejar ninguna sin completar. Se les concedió 90 segundos para realizar el máximo número de sustituciones, registrándose el número de sustituciones correctas. Estos test se han empleado para evaluar el efecto de distintos fármacos y en distintas condiciones experimentales (Raffel et al., 1969; Girre et al., 1991a; Beaumont et al., 2001; Glass et al., 2003; Lucchesi et al., 2003; Erman et al., 2004; Zammit et al., 2004; Lucchesi et al., 2005).

Este test forma parte del *Wechsler Adult Intelligence Scale* (compuesto además por los test titulados: *Associate Learning*, *Logical Memory*, *Digits Backward*, *Digits Forward*). (Waterloo, 1997). El fragmento de test empleado evalúa la atención, la rapidez de la respuesta, la atención sostenida, la habilidad visual, el aprendizaje asociativo y la memoria. Se empleó una versión original de este test.

Aritmética (sumas)

Las operaciones aritméticas sencillas o complejas se emplean dentro de distintas baterías para evaluar el empeoramiento de la actividad psicomotora tras la administración de distintos fármacos o condiciones ambientales o experimentales (Girre et al., 1991a; Girre et al., 1991b; Raffel et al., 1969). Estos test son muy sensibles

a la educación recibida y las personas con dificultades en matemáticas en la escuela pueden sentirse inhibidas. Se presentaron a los sujetos 5 sumas de 5 dígitos aleatorizados (0-9). Se registró el tiempo en segundos que los sujetos emplearon para realizar las 5 sumas correctamente. Un ejemplo de los test empleados queda recogido en el Anexo V.

Abstinencia

La abstinencia se evaluó 2, 5 y 7 días tras la supresión del tratamiento según los criterios para el diagnóstico de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos descritos en el DSM-IV (Littrel et al., 1993; Waldman, 1994) (ver Apartado 7.5.3.3).

Electrocardiograma estándar de 12 derivaciones

Los registros se realizaron en decúbito. Se consideraron con carácter descriptivo, las anomalías relevantes en el ritmo, frecuencia, duración de los segmentos, eje, o repolarización.

Constantes vitales

Se consideraron con carácter descriptivo.

- Tensión arterial sistólica-diastólica: tras 5 minutos de reposo, en decúbito, se registraron mediante esfigmomanómetro estándar, manteniendo el brazo a una altura

próxima a la del corazón.

- Frecuencia cardiaca: en decúbito, tras 5 minutos de reposo.
- Temperatura axilar: la lectura se efectuó transcurridos cinco minutos de la colocación del termómetro.

Examen analítico en sangre y orina

Se consideraron con carácter descriptivo los resultados de analítica de seguridad y de clasificación. Se presentaron las desviaciones del rango de normalidad de los parámetros valorados y se consideró su significación clínica.

Cuestionario abierto de acontecimientos adversos

Se consideró con carácter descriptivo.

Se anotaron los acontecimientos adversos que el voluntario refirió espontáneamente, o a la pregunta de ¿Nota alguna diferencia en su condición física respecto al periodo anterior a la administración del fármaco? en cada uno de los controles, o detectado por el personal sanitario. Para cada efecto se hizo constar la intensidad, duración, evolución, medidas adoptadas e imputabilidad al fármaco.

6.9 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.9.1 Estadísticas descriptivas

Se presentan estadísticas descriptivas de los distintos parámetros farmacocinéticos analizados (media, desviación estándar, error estándar, mediana, valores máximo y mínimo, rango, coeficiente de variación, media aritmética, media geométrica, media logarítmica y desviación estándar del logaritmo. Además, se presentan las gráficas de las concentraciones plasmáticas versus tiempo en escala natural. Los resultados se clasifican por dosis única y múltiple de Carisoprodol. Además, se presentan los resultados del día 7 en función del tratamiento previo recibido (P-PP: periodo placebo, placebo día 7; A-PP: periodo activo, placebo día 7; P-AA: periodo placebo, dosis activa doble día 7; A-AA: periodo activo, dosis doble activa día 7), ya que se arrastran las concentraciones de los días previos.

6.9.2 Análisis principal

Farmacocinética tras dosis única y repetida.

6.9.3 Análisis secundarios

6.9.3.1 Análisis farmacodinámico

Estadísticas descriptivas de los parámetros farmacodinámicos, así como diferencias con

respecto a los valores basales. Se proporcionan las tablas y gráficas oportunas. Además, se realizó un modelo ANCOVA y MANOVA para cada variable dependiente, con el fin de explorar los efectos del fármaco y los cambios en el tiempo respecto de los valores basales. Las mediciones farmacodinámicas se emplearon como variables cuantitativas y se consideraron variables dependientes; el fármaco era la variable independiente. Se emplearon WinNONLIN 4.0 y SPSS 14.

6.9.3.2 Seguridad

Las variables de seguridad son secundarias y descriptivas. Por lo tanto presentamos datos demográficos, constantes vitales, resultados analíticos de seguridad y eventos adversos en forma de tablas. Las tablas de los datos demográficos y de los resultados analíticos de seguridad se realizaron utilizando Access®. Los resultados de las constantes vitales se realizaron empleando Excel®.

6.10 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se definieron los acontecimientos adversos, los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos inesperados de acuerdo con los estándares internacionales definidos en las Guías de Buena Práctica Clínica (EMA, 1996).

La recogida de acontecimientos adversos se llevó a cabo por el equipo investigador del ensayo. Se especificó el momento de aparición expresado en la mínima unidad temporal posible, la intensidad del mismo (leve, moderada, severa) las medidas adoptadas (ninguna, tratamiento, exclusión), la evolución (remisión total, parcial, persistencia) así

como la evaluación de imputabilidad de acuerdo con el algoritmo de Karch y Lasagna.

La notificación de acontecimientos adversos se realizó de acuerdo a las recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica (EMEA, 1995 revisada en Julio de 1996).

6.11 ASPECTOS ÉTICOS

6.11.1 Consideraciones generales

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki (1964), y sus revisiones más actualizadas, así como a las últimas recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

De acuerdo a la legislación española, previo al inicio del ensayo se contó con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la autorización por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se garantizó a todos los sujetos una supervisión médica y de enfermería adecuada durante el estudio.

6.11.2 Consentimiento informado

El consentimiento informado se recogió de acuerdo a la legislación vigente. Se explicaron en términos fáciles de entender, a los posibles sujetos participantes la naturaleza del estudio, los efectos del fármaco, los objetivos buscados, los posibles riesgos e incomodidades, así como la posibilidad de retirarse en cualquier momento del estudio, sin que eso afectase a su relación con los miembros de la Unidad ni a posibles participaciones en estudios posteriores.

La información mínima proporcionada al sujeto es la que constaba en la Hoja de información al voluntario. La hoja de información se facilitó con anterioridad al momento de su firma. El sujeto leyó dicha hoja, tuvo la posibilidad de preguntar cualquier duda relacionada con el estudio y se ofreció un tiempo para que pudiese reflexionar sobre su participación voluntaria. Se entregó copia firmada del consentimiento informado.

Del mismo modo se respetaron los principios establecidos en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal.

6.11.3 Seguro

Existía una póliza de cobertura de los posibles riesgos derivados del estudio, que se ajusta a lo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y recomendaciones de la

Administración sanitaria española al respecto.

La Unidad de Estudios de Farmacología Clínica en la que se realizó el estudio cuenta con Procedimientos Normalizados de Trabajo, que prevén sus pautas de actuación en cada circunstancia. Se encuentra certificada mediante la norma ISO 9001/2000.

El laboratorio encargado del procesamiento de las muestras para farmacocinética, realizó todas las operaciones según sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y llevó a cabo el estudio según las Buenas Prácticas de Laboratorio. El estudio de análisis del fármaco fue revisado y certificado por su Unidad de Garantía de Calidad.

6.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.12.1 Definición de las poblaciones de análisis

Se consideraron las siguientes poblaciones de análisis:

Población de seguridad: todos los sujetos que hubiesen recibido alguna dosis de los medicamentos en estudio.

Población evaluable para la variable principal (farmacocinética) y para el resto de variables secundarias (excepto dependencia): todos los sujetos que hubiesen cumplido con los requisitos de administración de los medicamentos y extracciones del estudio sin desviaciones mayores o eventos que afectasen a dicha evaluación.

Población evaluable para la dosis única: todos aquellos sujetos que recibieron la medicación el día 1.

Análisis de dosis por protocolo: sujetos que hubiesen recibido al menos un 80 % de la medicación o en caso de haber recibido menos de un 80% hubiesen recibido la dosis previa al día 14.

Desviaciones al protocolo: Las diferencias en los tiempos de extracción, fueron registradas en los resultados de farmacocinética (como incidencias o desviaciones menores) y fueron tenidas en cuenta en el análisis los tiempos reales.

En caso de falta de muestra de alguno de los puntos de extracción, se tomó en consideración la influencia sobre el resultado en función del momento en que hubiese ocurrido respecto a la administración y su relación con la T_{max}.

Población evaluable para dependencia: todos los sujetos que hubiesen recibido al menos un comprimido/día de tratamiento durante 14 días.

6.12.2. Análisis farmacocinético

La variable principal de valoración fueron los parámetros farmacocinéticos (ver Apartado 6.8.3).

Los valores de concentraciones plasmáticas se introdujeron en un programa de ajuste cinético (Win-NONLIN®) para la estimación individual de los parámetros del fármaco. El análisis principal se realizó presentando comparativamente dichos parámetros farmacocinéticos para las dos condiciones de administración. Para la comparación entre dosis única y múltiple se hizo referencia a los mismos sujetos.

Para las variables T_{max} , $t_{1/2}$ y MRT se utilizaron técnicas descriptivas.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa Win-NONLIN®. Los resultados se clasificaron en función del fenotipo de los voluntarios.

6.12.3 Resto de variables.

Las variables dinámicas y de seguridad se presentaron mediante técnicas descriptivas. Se efectuaron contrastes no paramétrico /paramétrico de las variables cuantitativas en función de las características de la variable.

6.12.4. Tolerabilidad

Los valores de las constantes vitales, parámetros analíticos se tabularon en forma descriptiva a fin de identificar valores clínicamente anormales. Se describieron las modificaciones anormales electrocardiográficas. Se informó sobre los acontecimientos adversos, listándolos y tabulándolos en forma descriptiva. Se procedió del mismo modo con los abandonos o retiradas.

7 RESULTADOS

7.1 DISPOSICION DE LOS SUJETOS

La disposición de los sujetos queda recogida en la Tabla 7.

Tabla 7. Disposición de los sujetos

Disposición de los sujeto		Sexo (M/F)
Incluidos	13	8/5
Abandonos*	1	
Completaron tratamiento de acuerdo con el protocolo	12	7/5

El sujeto 09, visita B5 (día 13) abandonó por AE no relacionado con el medicamento en investigación (MI)

7.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS

Las características demográficas resumidas de la población quedan recogidas en la Tabla 8.

Tabla 8. Características demográficas de los sujetos

	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	Índice Quetelet (kg/m ²)
Media	23.076	69.16	173	22.89
Desviación estándar	1.07	12.85	8.13	2.57

Los resultados de las características individuales se encuentran recogidos en el Anexo VI.

En cuanto al fenotipo de metabolismo de mefenitoína, 2 sujetos fueron clasificados como metabolizadores lentos y 11 como metabolizadores rápidos. Los detalles individuales quedan reflejados en el Anexo VI.

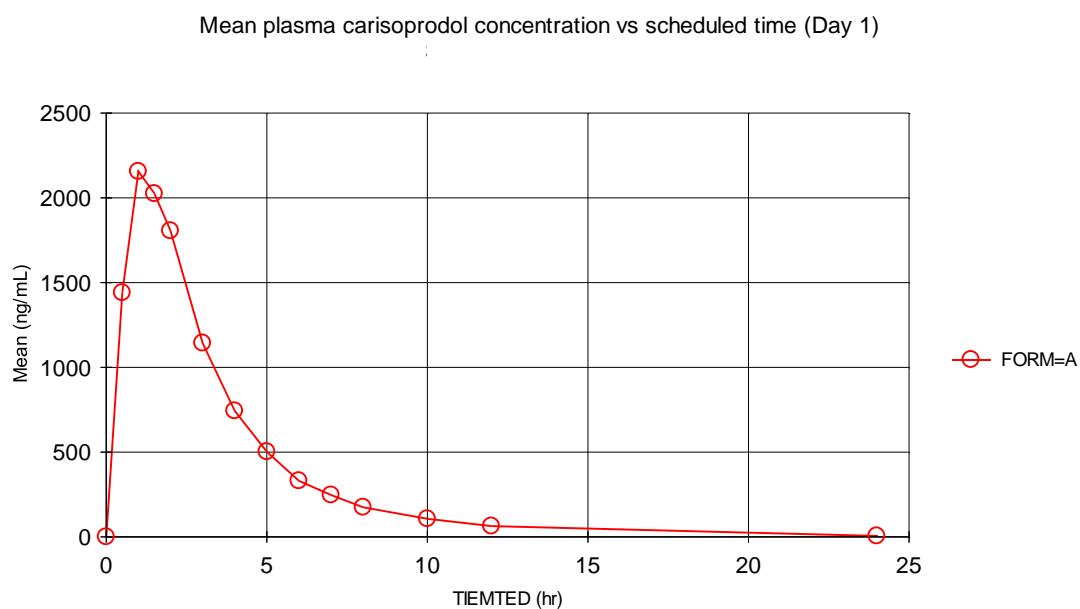
7.3 CUMPLIMIENTO

El tratamiento recibido se registró en los cuadernos de registro de medicación. Los sujetos tomaron todas las dosis previstas.

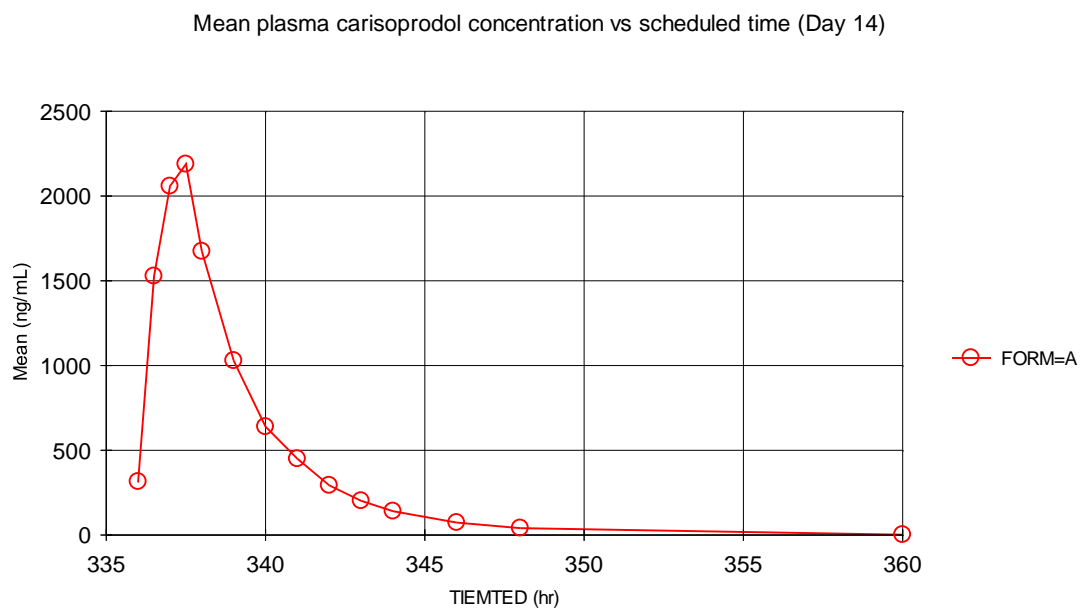
7.4 RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

7.4.1 Resultados de concentraciones plasmáticas *versus* tiempo

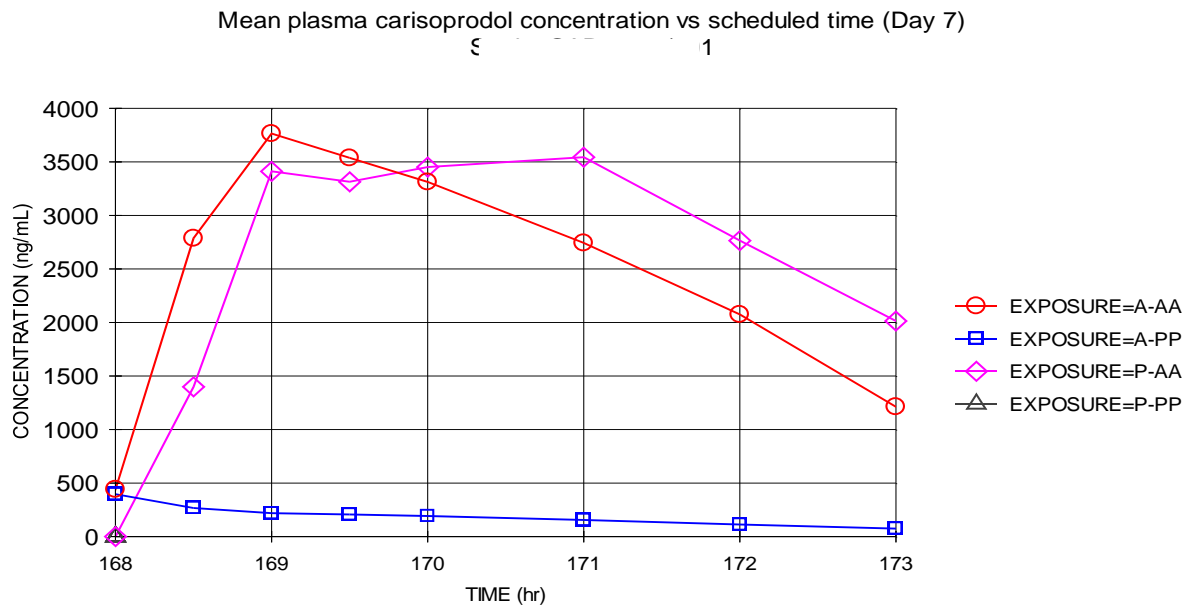
7.4.1.1 Media de concentraciones plasmáticas de Carisoprodol *vs* tiempo, D1 (Figura 2)



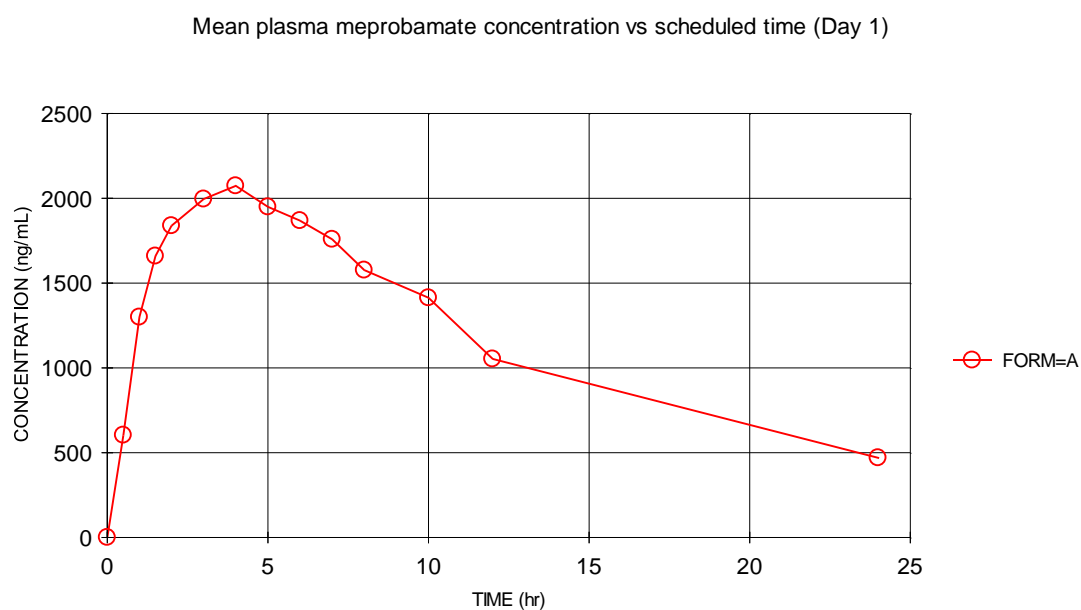
7.4.1.2 Media de concentraciones plasmáticas de Carisoprodol *vs* tiempo, D14 (Figura 3)



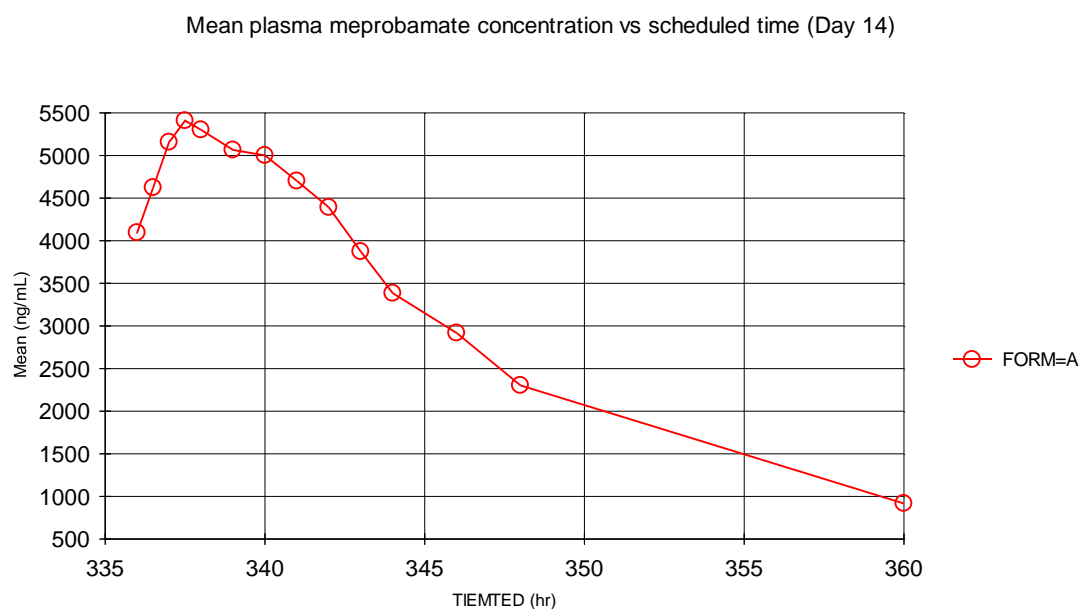
7.4.1.3 Media de concentraciones plasmáticas de Carisoprodol vs tiempo, D7 (Figura 4)



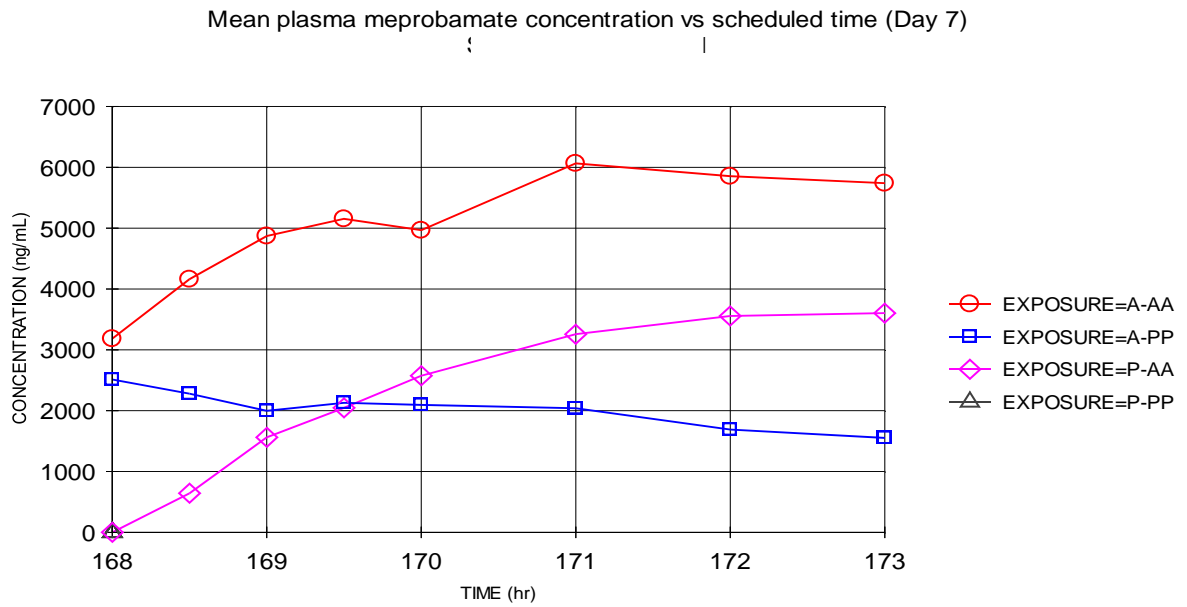
7.4.1.4 Media de concentraciones plasmáticas de Meprobamato vs tiempo, D1 (Figura 5)



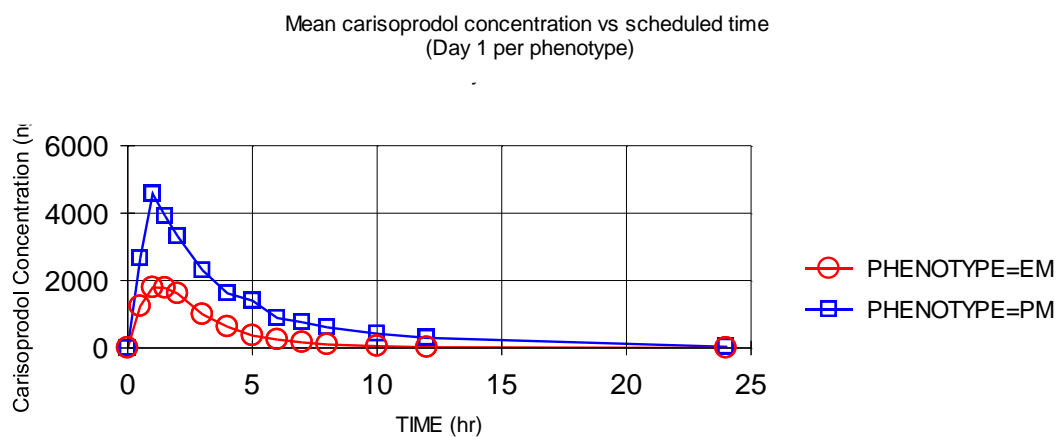
7.4.1.5 Media de concentraciones plasmáticas de Meprobamato vs tiempo, D14 (Figura 6)



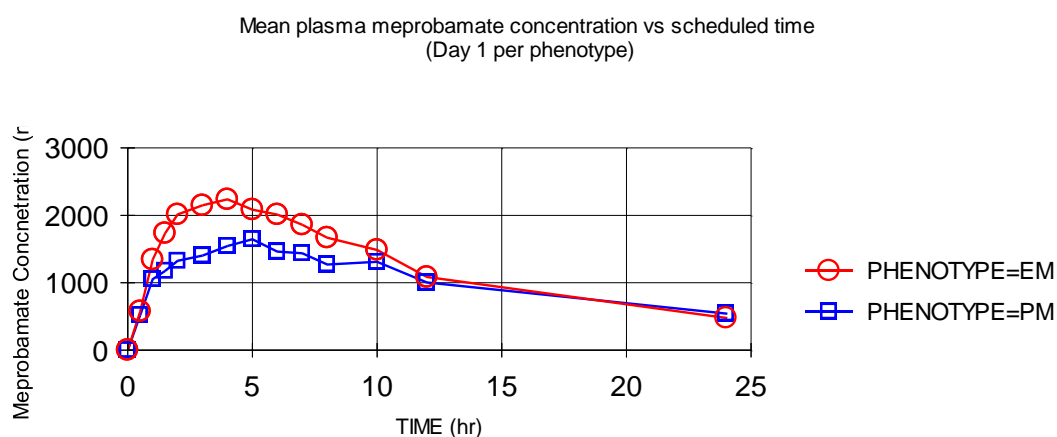
7.4.1.6. Media de concentraciones plasmáticas de Meprobamato vs tiempo, D7 (Figura 7)



7.4.1.7. Media de concentraciones plasmáticas de Carisoprodol vs tiempo, D1, distribución por fenotipo (Figura 8)



7.4.1.8. Media de concentraciones plasmáticas de Meprobamato vs tiempo, D1, distribución por fenotipo (Figura 9)



7.4.2 Análisis farmacocinético

7.4.2.1 Análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos. Carisoprodol. Día 1 (Tabla 9)

Variable	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media geométrica
Tmax (h)	13	1.1923	0.6934	0.1923	0.5000	1.0000	3.0000	58.1541	1.0411
Cmax (ng/mL)	13	2579.8169	1214.0537	336.7179	935.1400	2294.5000	5204.3700	47.0597	2316.4699
AUClast (hr*ng/mL)	13	7955.4988	6184.8864	1715.3788	2322.0250	6404.6500	26473.7375	77.7435	6498.5449
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	13	8071.6953	6303.0399	1748.1487	2348.3713	6448.6296	26906.9269	78.0882	6578.3056
AUC0_8 (hr*ng/mL)	13	7219.9858	4550.9656	1262.2108	2283.5350	6070.3600	19807.2575	63.0329	6165.3786
AUC0_12 (hr*ng/mL)	13	7671.5219	5276.5240	1463.4444	2334.1650	6404.6500	22762.0175	68.7807	6427.8746
MRTlast (h)	13	2.8843	0.8704	0.2414	1.8269	2.7347	5.3266	30.1779	2.7860
HL_Lambda_z (h)	13	1.9776	0.8415	0.2334	1.0577	1.6675	4.1878	42.5536	1.8462
MRTINF_obs (h)	13	3.0402	0.9695	0.2689	1.8804	2.7930	5.7245	31.8901	2.9245
Rsq_adjusted	13	0.9927	0.0089	0.0025	0.9700	0.9966	1.0000	0.8983	0.9927
Cmax/AUClast ((ng/mL)/(hr*ng/mL))	13	0.3653	0.0770	0.0213	0.1966	0.3769	0.4605	21.0694	0.3565

Cmax: concentración máxima; AUClast: AUC hasta última observación; AUCINF-obs: AUC extrapolada al infinito desde última determinación; AUC_8: AUC en el tiempo +8 h; AUC_12: AUC en el tiempo +12; MRTlast: tiempo medio de residencia hasta la última determinación mensurable; HL_Lambda_z: semivida terminal; MRTINF-obs: MRT extrapolado al infinito; Rsq_adjusted: coeficiente de regresión ajustado; SD: desviación estándar; SE: error estándar; CV%: coeficiente de variación.

7.4.2.2 Análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol. Día 14 (Tabla 10)

Variable	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media Geométrica
Tmax (h)	12	1.0833	0.4174	0.1205	0.5000	1.0000	1.5000	38.5314	0.9957
Cmax (ng/mL)	12	2503.5825	730.0762	210.7548	1408.4200	2533.8150	3556.6500	29.1613	2397.0548
AUClast (hr*ng/mL)	12	7362.8602	3582.1996	1034.0919	3917.3000	6776.7038	17299.6525	48.6523	6774.0348
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	12	7451.0695	3614.7990	1043.5026	3953.1506	6918.1093	17425.0434	48.5138	6854.5240
MRTlast (h)	12	2.7086	0.6896	0.1991	2.1027	2.5067	4.6122	25.4604	2.6439
MRTINF_obs (h)	12	2.8552	0.7383	0.2131	2.1604	2.6482	4.7893	25.8578	2.7823
HL_Lambda_z (h)	12	1.9764	0.7263	0.2097	1.2701	1.8379	3.6169	36.7502	1.8671
AUC0_8 (hr*ng/mL)	12	6905.2944	2793.1374	806.3093	3815.5000	6471.2138	14151.9625	40.4492	6477.1480
AUC0_12 (hr*ng/mL)	12	7233.7194	3174.6363	916.4386	3917.3000	6776.7038	15668.2525	43.8866	6727.2897
Cmax/AUClast ((ng/mL)/(hr*ng/mL))	12	0.3624	0.0787	0.0227	0.2056	0.3583	0.4982	21.7068	0.3539

Cmax: concentración máxima; AUClast: AUC hasta última observación; AUCINF-obs: AUC extrapolada al infinito desde última determinación; AUC_8: AUC en el tiempo +8 h; AUC_12: AUC en el tiempo +12; MRTlast: tiempo medio de residencia hasta la última determinación mensurable; HL_Lambda_z: semivida terminal; MRTINF-obs: MRT extrapolado al infinito; Rsq_adjusted: coeficiente de regresión ajustado; SD: desviación estándar; SE: error estándar; CV%: coeficiente de variación.

7.4.2.3 Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 1 (Tabla 11)

Variable	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media Geométrica
Tmax (h)	13	3.7692	1.4665	0.4067	1.5000	4.0000	6.0000	38.9073	3.4476
Cmax (ng/mL)	13	2181.3769	605.4859	167.9316	1432.6300	1944.8000	3278.0900	27.7571	2108.3032
AUClast (hr*ng/mL)	13	28204.2644	6115.7367	1696.2002	21040.1847	25706.3575	39340.3742	21.6837	27628.9818
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	13	34529.0553	7747.1048	2148.6603	23490.2666	33655.0581	48232.0476	22.4365	33746.0279
AUC0_8 (hr*ng/mL)	13	13594.1085	3590.7324	995.8900	9129.4550	12747.4725	21042.6100	26.4139	13182.4440
AUC0_12 (hr*ng/mL)	13	19050.7515	4692.0496	1301.3404	13675.7450	18323.2325	27906.6200	24.6292	18552.8234
MRTlast (h)	13	9.0817	0.7079	0.1963	7.7952	9.0852	10.2098	7.7953	9.0559
MRTINF_obs (h)	13	14.1999	2.7307	0.7574	10.7602	13.7551	18.7788	19.2307	13.9597
HL_Lambda_z (h)	13	9.0111	1.8605	0.5160	6.4215	8.9113	12.1065	20.6466	8.8330
Rsquared	13	0.9595	0.0904	0.0251	0.6794	0.9953	0.9999	9.4184	0.9548
Cmax/AUClast ((ng/mL)/(hr*ng/mL))	13	0.0769	0.0101	0.0028	0.0623	0.0788	0.0965	13.1847	0.0763

Cmax: concentración máxima; AUClast: AUC hasta última observación; AUCINF-obs: AUC extrapolada al infinito desde última determinación; AUC_8: AUC en el tiempo +8 h; AUC_12: AUC en el tiempo +12; MRTlast: tiempo medio de residencia hasta la última determinación mensurable; HL_Lambda_z: semivida terminal; MRTINF_obs: MRT extrapolado al infinito; Rsquared: coeficiente de regresión ajustado; SD: desviación estándar; SE: error estándar; CV%: coeficiente de variación.

7.4.2.4. Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 14 (Tabla 12)

Variable	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media Geométrica
Tmax (h)	12	1.7917	0.6557	0.1893	1.0000	1.5000	3.0000	36.5964	1.6910
Cmax (ng/mL)	12	5758.0517	1255.0147	362.2916	3999.9800	5408.5250	7875.7600	21.7958	5637.9301
AUClast (hr*ng/mL)	12	68036.2831	16013.9802	4622.8379	47744.1600	64970.8304	97947.4900	23.5374	66401.0263
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	12	79699.8876	17978.5451	5189.9589	57653.8878	78557.1615	112876.6430	22.5578	77915.4249
AUC0_8 (hr*ng/mL)	12	37323.0850	8626.8939	2490.3698	25221.7050	34654.7375	52790.7900	23.1141	36466.4717
AUC0_12 (hr*ng/mL)	12	48845.7200	11387.4454	3287.2723	33030.7350	45743.0400	69808.3300	23.3131	47701.2363
HL_Lambda_z (h)	12	8.6771	1.3861	0.4001	6.6577	8.0889	10.9651	15.9741	8.5787
Rsquared	12	0.9868	0.0213	0.0062	0.9396	0.9955	1.0000	2.1591	0.9866
MRTlast (h)	12	8.0698	0.4731	0.1366	7.3058	8.0802	8.7721	5.8630	8.0570
MRTINF_obs (h)	12	12.2903	1.9082	0.5509	9.7932	11.6546	15.1021	15.5264	12.1573
Cmax/AUClast ((ng/mL)/(hr*ng/mL))	12	0.0852	0.0070	0.0020	0.0747	0.0846	0.0982	8.1634	0.0849

Cmax: concentración máxima; AUClast: AUC hasta última observación; AUCINF-obs: AUC extrapolada al infinito desde última determinación; AUC_8: AUC en el tiempo +8 h; AUC_12: AUC en el tiempo +12; MRTlast: tiempo medio de residencia hasta la última determinación mensurable; HL_Lambda_z: semivida terminal; MRTINF-obs: MRT extrapolado al infinito; Rsquared: coeficiente de regresión ajustado

7.4.2.5. Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol. Día 7 (Tabla 13)

Variable	EXPOSICIÓN	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media Geométrica
Tmax (h)	A-AA	8	1.5625	0.7763	0.2745	0.5000	1.5000	3.0000	49.6847	1.3845
Tmax (h)	A-PP	5	--	--	--	--	--	--	--	--
Tmax (h)	P-AA	5	1.8000	0.8367	0.3742	1.0000	2.0000	3.0000	46.4811	1.6438
Tmax (h)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
Cmax (ng/mL)	A-AA	8	4790.9338	1070.5978	378.5135	3170.9900	4597.7800	6369.1400	22.3463	4686.8298
Cmax (ng/mL)	A-PP	5	396.3920	280.8761	125.6116	65.6900	431.6200	817.7700	70.8582	298.0520
Cmax (ng/mL)	P-AA	5	4167.9320	1393.3174	623.1105	2939.1700	3865.2200	6495.4900	33.4295	4006.9261
Cmax (ng/mL)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
AUClast (hr*ng/mL)	A-AA	8	13064.7428	3372.4843	1192.3532	7717.2675	13843.8438	18500.8350	25.8136	12658.3904
AUClast (hr*ng/mL)	A-PP	5	895.2040	974.4737	435.7979	111.2425	646.9875	2576.4350	108.8549	554.6832
AUClast (hr*ng/mL)	P-AA	5	13968.1490	4690.9760	2097.8683	9083.9750	13553.4700	20709.3625	33.5834	13356.7248
AUClast (hr*ng/mL)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	A-AA	8	16915.2425	4956.6133	1752.4274	8340.8571	17033.8908	25317.1721	29.3026	16209.7539
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	A-PP	5	1228.9425	1539.9820	688.7009	140.6108	702.9302	3927.4983	125.3095	686.9982
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	P-AA	5	21902.9243	12004.8296	5368.7230	11031.8209	19188.4301	40290.4198	54.8093	19489.3507
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
HL_Lambda_z (h)	A-AA	8	1.8322	0.7631	0.2698	0.5913	1.9538	2.7891	41.6474	1.6561
HL_Lambda_z (h)	A-PP	5	2.0411	0.9070	0.4056	1.2883	1.8015	3.5476	44.4356	1.9055
HL_Lambda_z (h)	P-AA	5	2.3591	0.7896	0.3531	1.6408	2.0433	3.2157	33.4709	2.2566
HL_Lambda_z (h)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--

Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su relación con las características farmacocinéticas. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo.

7.4.2.6. Análisis descriptivo de parámetros farmacocinéticos de Meprobamato. Día 7 (Tabla 14)

Variable	Exposición	N	Media	SD	SE	Min	Mediana	Max	CV%	Media Geométrica
Tmax (h)	A-AA	8	3.4375	1.2939	0.4575	1.5000	3.5000	5.0000	37.6399	3.1928
Tmax (h)	A-PP	5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	--	--
Tmax (h)	P-AA	5	4.2000	0.8367	0.3742	3.0000	4.0000	5.0000	19.9205	4.1289
Tmax (h)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
Cmax (ng/mL)	A-AA	8	6805.4400	1102.3869	389.7526	5193.4300	7358.7750	7948.8800	16.1986	6722.5995
Cmax (ng/mL)	A-PP	5	2512.4100	345.5675	154.5425	1992.7800	2495.2700	2946.0400	13.7544	2492.5070
Cmax (ng/mL)	P-AA	5	3677.1240	940.8954	420.7812	2325.0100	4137.2000	4560.5200	25.5878	3568.5795
Cmax (ng/mL)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--
AUClast (hr*ng/mL)	A-AA	8	26404.2272	3822.4011	1351.4229	22093.5650	25720.6863	31949.5975	14.4765	26165.3379
AUClast (hr*ng/mL)	A-PP	5	9913.2064	1610.5459	720.2580	7099.8568	10356.2800	11137.9525	16.2465	9791.5742
AUClast (hr*ng/mL)	P-AA	5	12672.2300	4175.2413	1867.2247	6227.4400	13414.0250	17162.3400	32.9480	11991.4756
AUClast (hr*ng/mL)	P-PP	0	--	--	--	--	--	--	--	--
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	A-AA	4	85793.7442	33091.9454	16545.9727	52672.9650	79827.8169	130846.3783	38.5715	81267.7169
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	A-PP	5	23598.2334	9233.6900	4129.4317	15137.8884	20109.7479	34238.2975	39.1287	22193.3782
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	P-AA	1	399276.3349	--	--	399276.3349	399276.3349	399276.3349	--	399276.3349
AUCINF_obs (hr*ng/mL)	P-PP	0	--	--	--	--	--	--	--	--
HL_Lambda_z (h)	A-AA	4	8.6049	4.4778	2.2389	5.0317	7.2675	14.8528	52.0379	7.8353
HL_Lambda_z (h)	A-PP	5	5.8361	2.6945	1.2050	2.6525	5.2772	8.9250	46.1693	5.3027
HL_Lambda_z (h)	P-AA	1	88.6257	--	--	88.6257	88.6257	88.6257	--	88.6257
HL_Lambda_z (h)	P-PP	8	--	--	--	--	--	--	--	--

Evaluación de la farmacodinamia de Carisoprodol en voluntarios sanos y su relación con las características farmacocinéticas. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo.

Tal y como se muestra en las tablas presentada más arriba, el método es adecuado para las características del fármaco y su metabolito.

Los resultados para Carisoprodol para los días 1 y 14 fueron muy similares, aunque se detectaron resultados ligeramente menores para C_{max} y AUC en el día 14.

Debido a su larga semivida, el metabolito principal, Meprobamato, se acumula en el periodo de dosis múltiple. La C_{max} y el AUC en el día 14 son significativamente más elevados en el día 14 y se detectaron concentraciones importantes en el día 14.

En cuanto a la evaluación del día 7 en la que se administró una dosis doble (700 mg), se hallaron 4 posibles exposiciones debido a la relativamente larga semivida del fármaco y su metabolito y a la necesidad de evitar desenmascarar el periodo. La exposición se clasificó como P-PP, A-PP, P-AA y A-AA (la primera letra indica el periodo de tratamiento y las dos segundas el tratamiento en el día 7). En este sentido, debe considerarse que cada sujeto presentaba tan sólo dos exposiciones, por lo que los grupos están constituidos por sujetos diferentes. La situación no es la misma para Carisoprodol y su metabolito, ya que debido a la semivida del último, las gráficas de A-PP muestran concentraciones basales para Meprobamato en el día 7, cuando se administró placebo.

7.5 RESULTADOS FARMACODINÁMICOS

7.5.1. Actividad muscular- Electromiograma y Dinamometría

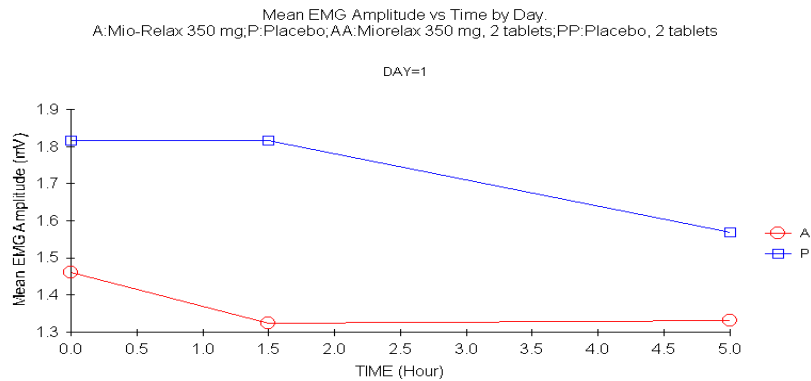
7.5.1.1 Amplitud del potencial de acción

En la Tabla 15 y la Figura 10, se proporcionan los resultados para la amplitud del potencial de acción tras una dosis única de Carisoprodol y placebo.

Tabla 15. Amplitud del potencial de acción tras una dosis única de Carisoprodol

Amplitud (mV); Día 1 , n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	1,46	0,93	0,26	0,87	0,60	1,00	3,00
0,00	P	1,82	1,47	0,41	2,15	0,60	0,90	4,40
1,50	A	1,32	0,62	0,17	0,38	0,40	1,30	2,30
1,50	P	1,82	1,26	0,35	1,59	0,60	1,10	3,90
5,00	A	1,33	0,87	0,24	0,76	0,40	1,10	3,70
5,00	P	1,57	1,13	0,31	1,27	0,50	1,10	3,40

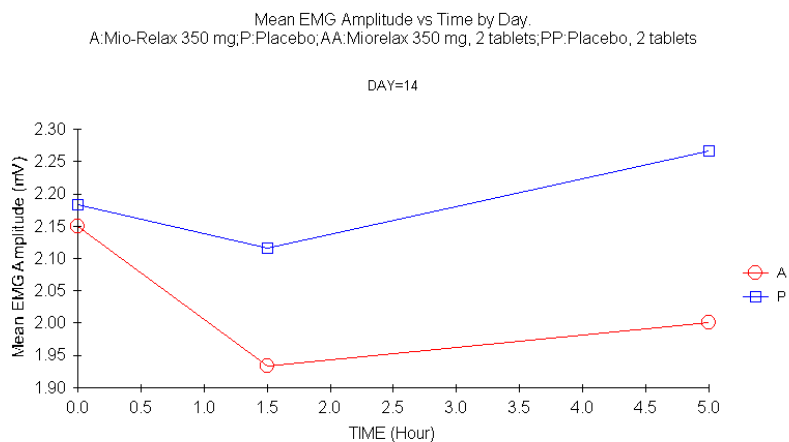
Figura 10. Media de la amplitud del potencial (mV) *versus* tiempo (h) en el día 1.



En la Tabla 16 y la Figura 11, se proporcionan los resultados para la amplitud del potencial de acción (mV) tras dosis múltiples de Carisoprodol y placebo.

Tabla 16. Amplitud del potencial de acción tras dosis múltiples de Carisoprodol

Amplitud (mV), Día 14, n = 6 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	A	2,1500	0,9418	0,3845	0,8870	1,2000	1,9500	3,4000
0,0	P	2,1833	0,4622	0,1887	0,2137	1,5000	2,2000	2,7000
1,5	A	1,9333	0,6154	0,2512	0,3787	1,0000	2,1000	2,6000
1,5	P	2,1167	0,5492	0,2242	0,3017	1,5000	2,1000	3,0000
5,0	A	2,0000	0,6066	0,2477	0,3680	1,3000	1,9000	2,9000
5,0	P	2,2667	0,5574	0,2275	0,3107	1,5000	2,3000	3,0000

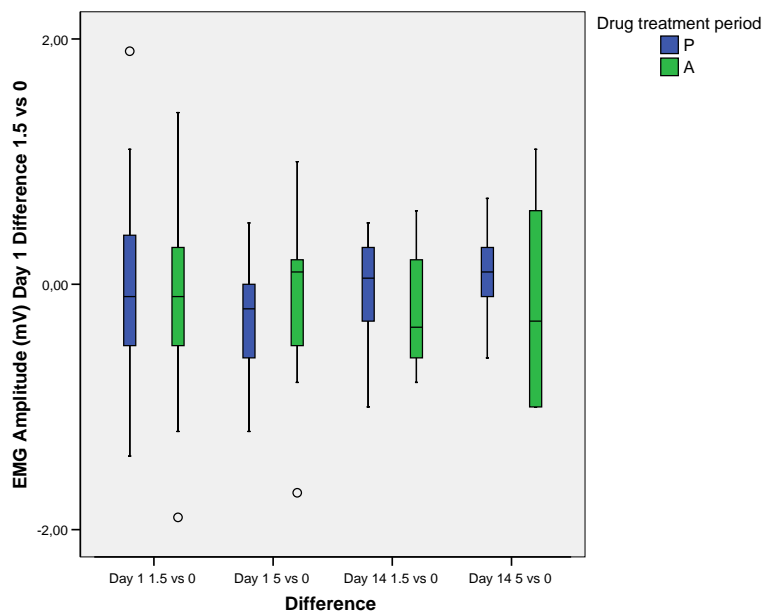
Figura 11. Media de la amplitud del potencial (mV) *versus* tiempo (horas) en el día 14.

La Tabla 17 y la Figura 12 muestran las estadísticas descriptivas para la diferencia de amplitud del potencial respecto a la basal en los diferentes tiempos (mV) en los días 1 y 14.

Tabla 17. Estadísticas descriptivas para la diferencia en amplitud del potencial de acción (mV) respecto a la basal en los diferentes tiempos en los días 1 y 14.

Fármaco		Amplitud EMG (mV) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	Amplitud EMG (mV) Día 1 Diferencia 5 vs 0	Amplitud EMG (mV) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	Amplitud EMG (mV) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	6	6
	Media	,0000	-,2462	-,0667	,0833
	Desv. típ.	,93363	,49433	,53166	,43551
	Mediana	-,1000	-,2000	,0500	,1000
A	N	13	13	6	6
	Media	-,1385	-,1308	-,2167	-,1500
	Desv. típ.	,85297	,68482	,52313	,85965
	Mediana	-,1000	,1000	-,3500	-,3000
Total	N	26	26	12	12
	Media	-,0692	-,1885	-,1417	-,0333
	Desv. típ.	,87899	,58810	,50894	,66104
	Mediana	-,1000	-,1000	-,1500	-,0500

Figura 12. Amplitud del potencial (mV) en los días 1 y 14. Diferencia 1.5/5 horas versus 0 h (basal)

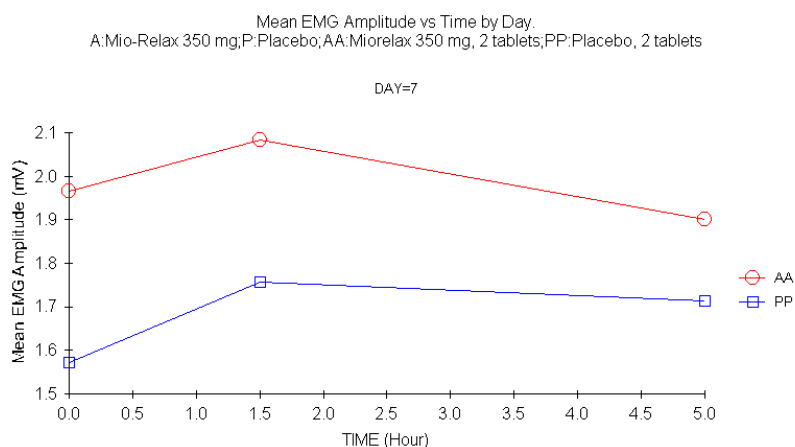


El resumen de los resultados de la amplitud del potencial de acción tras una dosis doble de Carisoprodol y placebo es proporcionado en la siguiente tabla (Tabla 19).

Tabla 18. Amplitud del potencial de acción (mV) tras una dosis doble de Carisoprodol.

Amplitud (mV) Día 7, n = 6 para Carisoprodol, n= 7 para placebo (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	AA	1,9667	0,8595	0,3509	0,7387	1,100	1,6000	3,500
0,0	PP	1,5714	0,5438	0,2055	0,2957	0,700	1,7000	2,300
1,5	AA	2,0833	0,9642	0,3936	0,9297	0,8000	2,0000	3,6000
1,5	PP	1,7571	0,9414	0,3558	0,8862	0,7000	1,4000	3,3000
5,0	AA	1,9000	0,5727	0,2338	0,3280	0,9000	1,9500	2,6000
5,0	PP	1,7143	0,6256	0,2365	0,3914	0,8000	1,7000	2,7000

La siguiente figura (Figura 13) refleja la media de los resultados de la amplitud (mV) versus tiempo (horas) en el día 7 tras una dosis doble.

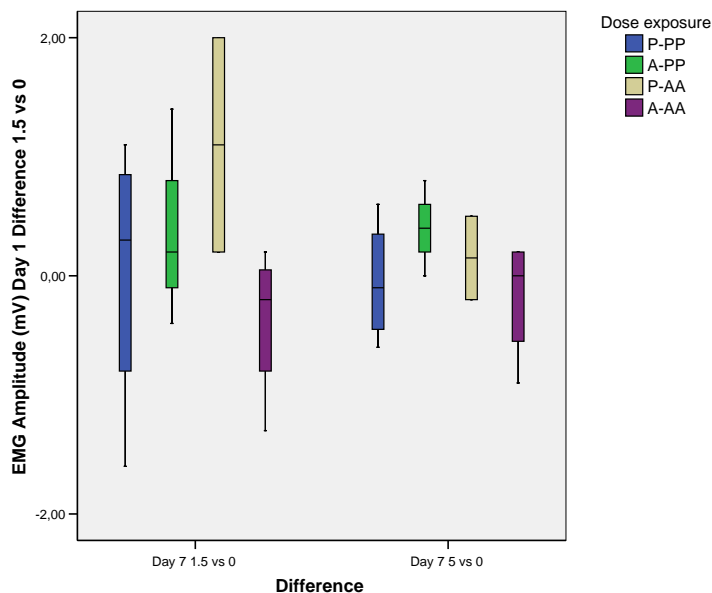
Figura 13. Media de la amplitud del potencial (mV) *versus* tiempo (horas) en el día 7.

La Tabla 19 y la Figura 14 muestran las estadísticas descriptivas para la diferencia respecto a la basal en los diferentes tiempos para la amplitud del potencial en el día 7 tras una dosis doble.

Tabla 19. Estadísticas descriptivas para la diferencia en amplitud del potencial de acción (mV) respecto a la basal en los diferentes tiempos en el día 7.

Medicamento día 7	Medicamento		EMG Amplitud (mV) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	EMG Amplitud (mV) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	4	4
		Media	,0250	-,0500
		Desv. típ.	1,17296	,51962
		Mediana	,3000	-,1000
	A	N	3	3
		Media	,4000	,4000
		Desv. típ.	,91652	,40000
	Total	Mediana	,2000	,4000
		N	7	7
		Media	,1857	,1429
		Desv. típ.	1,00404	,49618
		Mediana	,2000	,1000
AA	P	N	2	2
		Media	1,1000	,1500
		Desv. típ.	1,27279	,49497
		Mediana	1,1000	,1500
	A	N	4	4
		Media	-,3750	-,1750
		Desv. típ.	,65000	,51881
	Total	Mediana	-,2000	,0000
		N	6	6
		Media	,1167	-,0667
		Desv. típ.	1,07595	,48854
		Mediana	,0500	,0000

Figura 14. Amplitud del potencial (mV) en el día 7 Diferencia entre 1.5/5 horas versus 0 horas (basal)



No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre Carisoprodol y placebo en las diferencias respecto a la basal para los distintos puntos temporales.

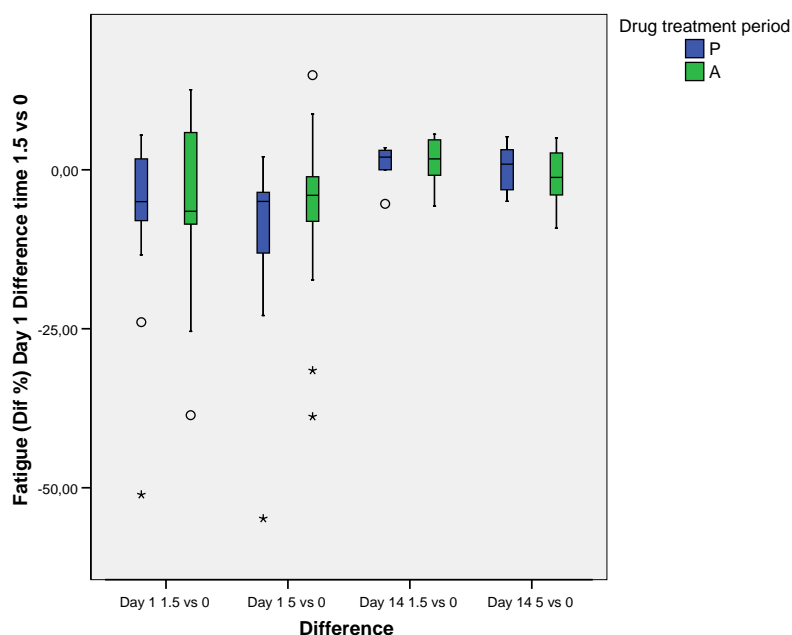
7.5.1.2. Fatiga

Se registró la aparición de fatiga tras estímulos repetitivos. Se presentan las diferencias respecto a la basal en los distintos puntos en la Tabla 21 y la Figura 15

Tabla 20. Estadísticas descriptivas de las diferencias respecto a la basal en la aparición de fatiga (%) los días 1 y 14.

Medicamento		Fatiga (Dif %) Día 1 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	Fatiga (Dif %) Día 1 Diferencia Tiempo 5 vs 0	Fatiga (Dif %) Día 14 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	Fatiga (Dif %) Día 14 Diferencia Tiempo 5 vs 0
P	N	13	13	6	6
	Media	-7,6956	-10,5613	,8594	,3353
	Desv. típ.	15,48327	14,85825	3,27662	3,85995
	Mediana	-5,0132	-4,9771	1,9944	,8764
A	N	13	13	6	6
	Media	-5,1272	-7,0049	1,1844	-1,3189
	Desv. típ.	14,53944	14,73740	4,36398	5,00332
	Mediana	-6,5292	-4,0153	1,7131	-1,1970
Total	N	26	26	12	12
	Media	-6,4114	-8,7831	1,0219	-,4918
	Desv. típ.	14,77349	14,61193	3,68312	4,34711
	Mediana	-5,5804	-4,4024	1,9944	-,4940

Figura 15. Aparición de fatiga (%) en los días 1 y 14. Diferencia en los distintos tiempos 1,5 y 5 horas respecto al momento basal.

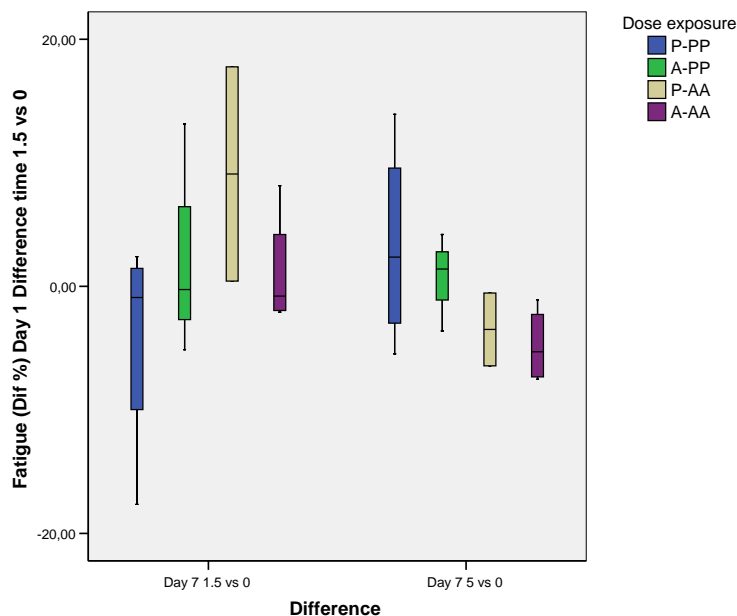


La Tabla 21 y la Figura 16 muestran las estadísticas descriptivas para la diferencia respecto a la basal en los diferentes tiempos en la aparición de fatiga (%) en el día 7 tras una dosis doble.

Tabla 21. Estadísticas descriptivas de las diferencias respecto a la basal en la aparición de fatiga (%), día 7.

Medicamento día 7	Medicamento		Fatiga (Dif %) Día 7 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	Fatiga (Dif %) Día 7 Diferencia Tiempo 5 vs 0
PP	P	N	4	4
		Media	-4,2614	3,2965
		Desv. típ.	9,13342	8,32121
		Mediana	-,9014	2,3660
	A	N	3	3
		Media	2,5905	,6620
		Desv. típ.	9,46795	3,95485
	Total	Mediana	-,2614	1,4006
		N	7	7
		Media	-1,3249	2,1674
		Desv. típ.	9,21977	6,46668
		Mediana	-,2614	1,4006
AA	P	N	2	2
		Media	9,0961	-3,4897
		Desv. típ.	12,26199	4,16838
		Mediana	9,0961	-3,4897
	A	N	4	4
		Media	1,1192	-4,8009
		Desv. típ.	4,80120	3,08108
	Total	Mediana	-,7908	-5,2961
		N	6	6
		Media	3,7781	-4,3638
		Desv. típ.	7,80195	3,10312
		Mediana	,3377	-4,9519

Figura 16. Aparición de fatiga (diferencia %) en el día 7. Diferencia en los distintos tiempos 1.5 y 5 horas respecto al momento basal



Se detectó una tendencia ($p= 0.092$) en la aparición de fatiga del potencial de acción tras estímulos repetitivos en el día 7, 5 horas respecto a la basal entre Carisoprodol y placebo (MANOVA, ver Anexo VII).

7.5.1.3 Fuerza muscular-Dinamometría

Mano izquierda

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados de la determinación de fuerza máxima de las manos (fuerza de agarre) medida mediante dinamometría (kg) (Ver Apartado 6.8.4.2).

Tabla 62. Resultados de la fuerza de agarre de la mano izquierda (kg) tras dosis única de Carisoprodol y placebo.

Dinamometría izd (kg), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	26,04	16,59	4,60	275,10	9,00	21,50	56,00
0,00	P	26,69	14,00	3,88	195,98	8,00	23,50	49,00
1,50	A	23,31	14,65	4,06	214,48	0,00	20,50	44,00
1,50	P	24,81	11,35	3,15	128,81	7,00	23,00	48,50
5,00	A	24,38	16,02	4,44	256,59	3,50	20,50	51,50
5,00	P	24,46	12,11	3,36	146,60	7,50	21,50	47,50

Figura 56. Media de la fuerza muscular de la mano izquierda (kg) en el día 1 *versus* tiempo (horas).

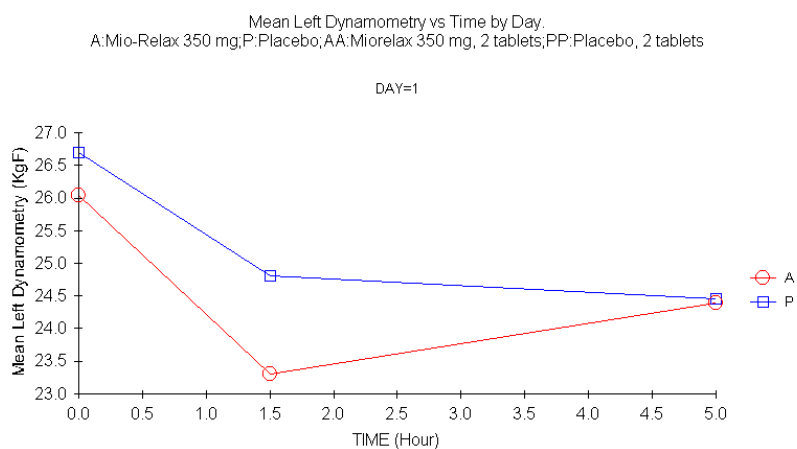


Tabla 63. Resultados de la fuerza de agarre de la mano izquierda (kg) tras múltiples dosis de Carisoprodol y placebo.

Dinamometría izd (kg), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	25,08	15,74	4,54	247,63	4,50	19,75	51,00
0,00	P	28,33	15,27	4,41	233,11	9,50	26,00	52,50
1,50	A	23,42	14,51	4,19	210,67	5,00	19,25	50,00
1,50	P	27,75	14,04	4,05	197,07	7,50	25,25	49,00
5,00	A	24,13	14,35	4,14	205,91	4,50	19,25	46,50
5,00	P	29,71	17,98	5,19	323,43	3,50	29,50	54,50

Figura 57. Media de la fuerza muscular de la mano izquierda (kg) en el día 14 *versus* tiempo (horas).

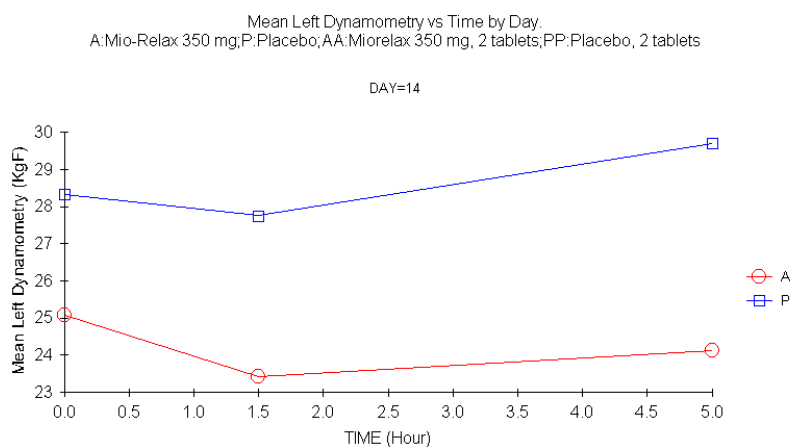


Tabla 64. Diferencias respecto a la basal para la medición de fuerza de la mano izquierda (kg), días 1 y 14.

Fármaco		Dinamometría izd (kg) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	Dinamometría izd (kg) Día 1 Diferencia 5 vs 0	Dinamometría izd (kg) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	Dinamometría izd (kg) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	12	12
	Media	-1,8846	-2,2308	-,5833	1,3750
	Desv. típ.	4,37871	3,94554	2,89069	4,64232
A	Mediana	-1,0000	-2,0000	,0000	,7500
	N	13	13	12	12
	Media	-2,7308	-1,6538	-1,6667	-,9583
Total	Desv. típ.	5,95334	5,89980	5,34846	2,62383
	Mediana	-2,5000	-2,0000	-,7500	-,2500
	N	26	26	24	24
	Media	-2,3077	-1,9423	-1,1250	,2083
	Desv. típ.	5,13824	4,92611	4,24072	3,87556
	Mediana	-1,5000	-2,0000	-,2500	,0000

Figura 58. Fuerza de agarre (kg), mano izquierda. Días 1 y 14. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).

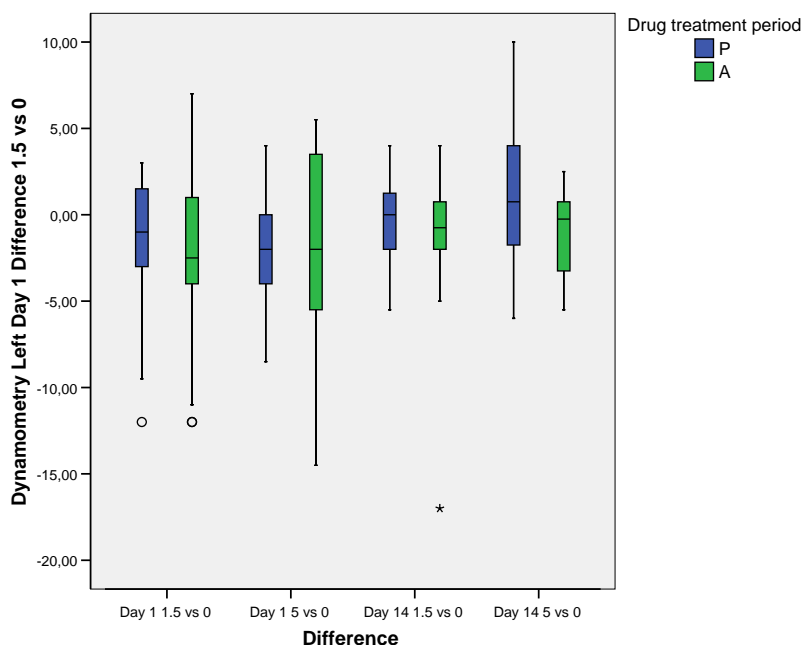


Tabla 65. Resultados de la fuerza de agarre de la mano izquierda (kg) tras dosis doble de Carisoprodol y placebo.

Dinamometría izd (kg), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	27,27	14,42	4,00	207,94	7,50	21,00	49,50
0,00	PP	25,81	15,55	4,31	241,81	7,00	19,00	58,00
1,50	AA	22,04	14,26	3,95	203,23	2,00	23,00	43,50
1,50	PP	25,00	15,58	4,32	242,83	5,00	20,50	55,50
5,00	AA	26,53	13,33	3,70	177,57	10,00	22,00	50,00
5,00	PP	24,12	14,36	3,98	206,13	4,00	19,00	52,50

Figura 59. Media de los resultados de fuerza muscular para la mano izquierda en el día 7 (kg) versus tiempo (horas).

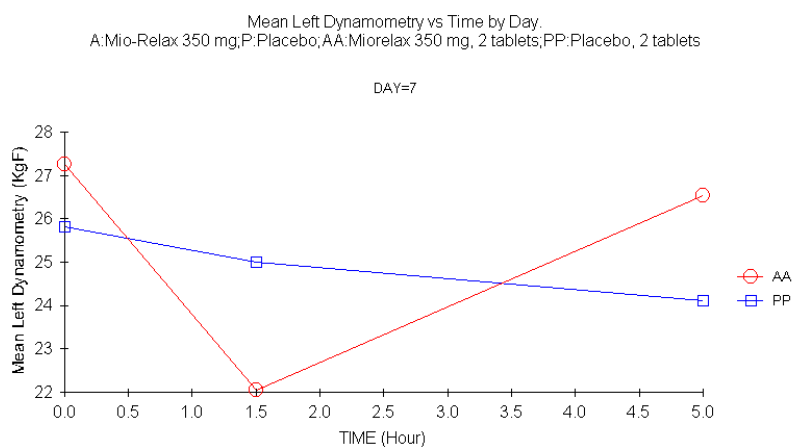
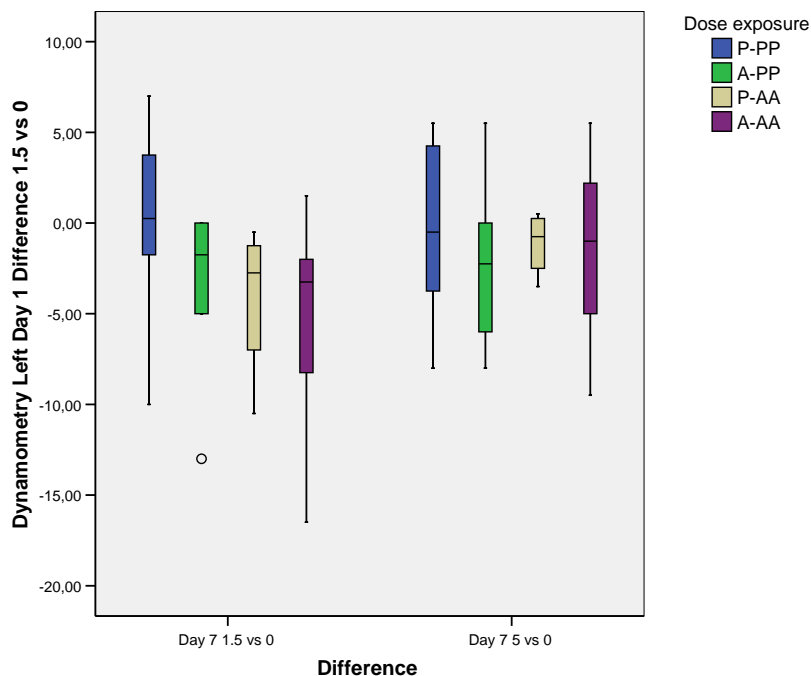


Tabla 66. Diferencias respecto a la basal para la fuerza de agarre de la mano izquierda (kg) en el día 7.

Fármaco día 7	Fármaco		Dinamometría izd (kg) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Dinamometría izd (kg) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	-,5625	-1,7500
		Desv. típ.	3,89540	5,02138
		Mediana	-1,0000	-1,2500
	A	N	5	5
		Media	-1,2000	-1,6000
		Desv. típ.	1,52480	3,59514
	Total	Mediana	-,5000	,0000
		N	13	13
		Media	-,8077	-1,6923
		Desv. típ.	3,11942	4,36147
		Mediana	-,5000	-,5000
AA	P	N	5	5
		Media	-6,4000	-1,9000
		Desv. típ.	5,14053	4,43565
		Mediana	-5,0000	-3,5000
	A	N	8	8
		Media	-4,5000	-,0125
		Desv. típ.	7,31925	4,88451
	Total	Mediana	-3,2500	-,8000
		N	13	13
		Media	-5,2308	-,7385
		Desv. típ.	6,40187	4,62485
		Mediana	-4,5000	-1,5000

Figura 60. Fuerza de agarre de la mano izquierda, día 7. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas)



La fuerza muscular de la mano izquierda se vio afectada fundamentalmente por las dosis elevadas. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas para Carisoprodol versus placebo en el día 7, 1,5 horas tras la dosis doble ($p=0,044$; ANCOVA), confirmándose el efecto mediante MANOVA ($p=0,04$).

Mano derecha

Tabla 67. Resultados de la fuerza de agarre de la mano derecha (kg) tras dosis única de Carisoprodol y placebo.

Dinamometría Dch (kg), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	A	33,2692	16,2001	4,4931	262,4423	14,5000	27,0000	63,5000
0,0	P	32,3462	13,5268	3,7517	182,9744	14,5000	30,0000	56,5000
1,5	A	30,0769	15,3919	4,2689	236,9103	3,5000	30,0000	59,0000
1,5	P	31,3077	11,6861	3,2411	136,5641	13,5000	30,0000	56,5000
5,0	A	29,8846	15,0750	4,1811	227,2564	14,0000	27,5000	60,5000
5,0	P	30,2692	14,7318	4,0859	217,0256	13,5000	28,0000	58,5000

Figura 61. Media de la fuerza muscular de la mano derecha (kg) en el día 1 *versus* tiempo (horas).

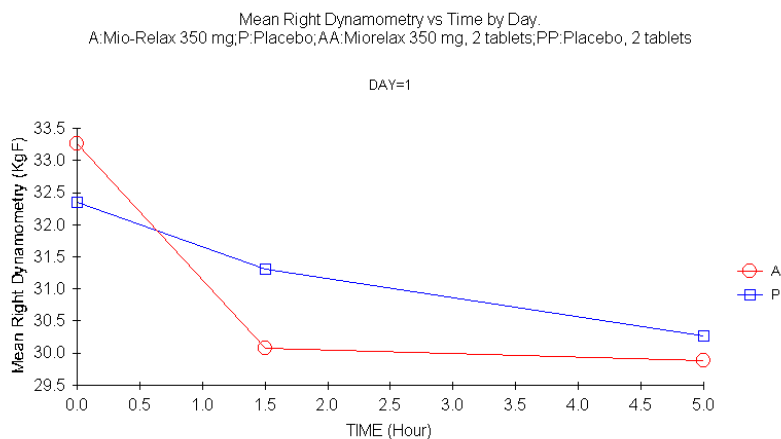


Tabla 68. Resultados de la fuerza de agarre de la mano derecha (kg) tras dosis múltiple de Carisoprodol y placebo

Dinamometría Dch (kg), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n = 13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	A	31,3750	15,4436	4,4582	238,5057	13,500	26,500	64,000
0,0	P	31,0769	15,3200	4,2490	234,7019	14,500	25,000	65,000
1,5	A	28,0833	15,7809	4,5556	249,0379	14,000	20,000	57,500
1,5	P	31,2308	13,9353	3,8650	194,1923	13,000	28,500	60,000
5,0	A	31,4167	16,5870	4,7883	275,1288	13,500	25,250	62,000
5,0	P	32,4231	16,9495	4,7009	287,2853	9,000	34,000	66,000

Figura 62. Media de la fuerza muscular de la mano derecha (kg) en el día 14 *versus* tiempo (horas).

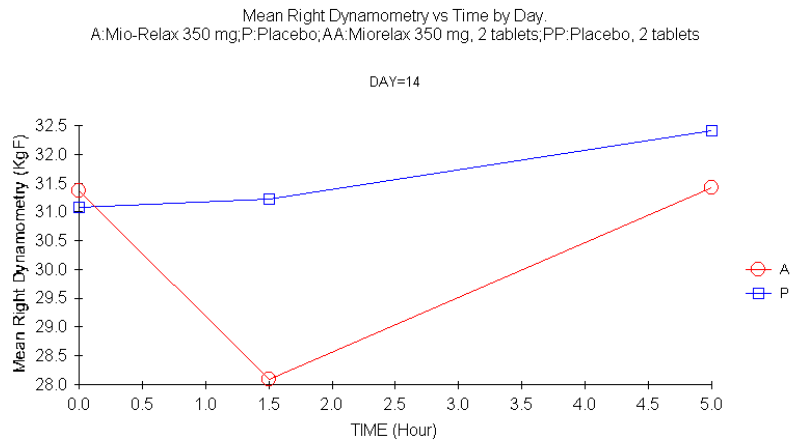


Figura 63. Fuerza de agarre de la mano derecha (kg). Diferencia respecto a valor basal (1,5 y 5 horas).

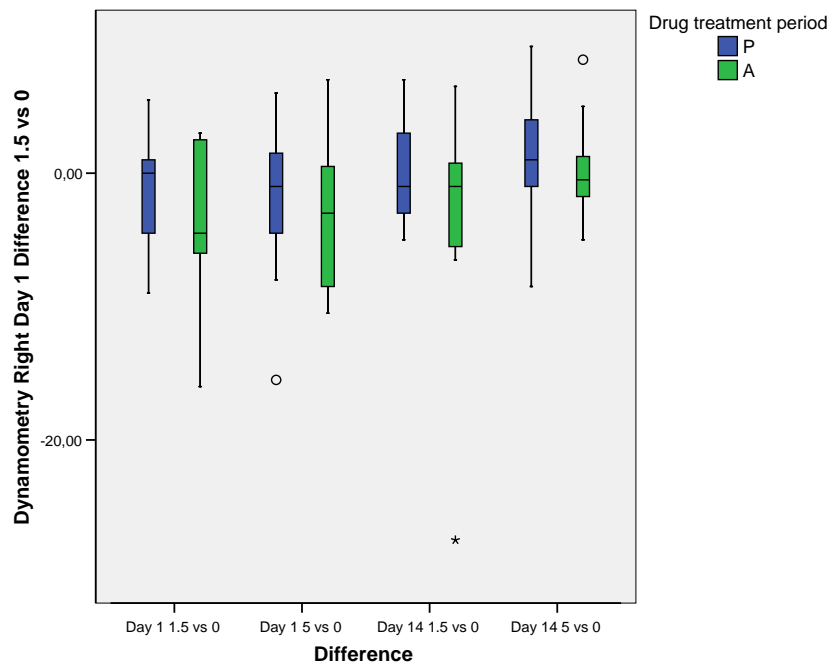


Tabla 69. Resultados de dinamometría para la mano derecha tras una dosis doble

Dinamometría Dch, Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	AA	34,6923	14,9479	4,1458	223,4391	16,500	32,0000	63,000
0,0	PP	30,2692	15,0660	4,1786	226,9840	15,000	23,5000	58,000
1,5	AA	27,8846	15,1769	4,2093	230,3397	8,000	25,5000	54,000
1,5	PP	29,2308	13,2533	3,6758	175,6506	15,000	24,0000	56,500
5,0	AA	31,5000	12,1946	3,3822	148,7083	16,500	30,0000	52,500
5,0	PP	30,0000	14,8689	4,1239	221,0833	10,500	27,0000	57,500

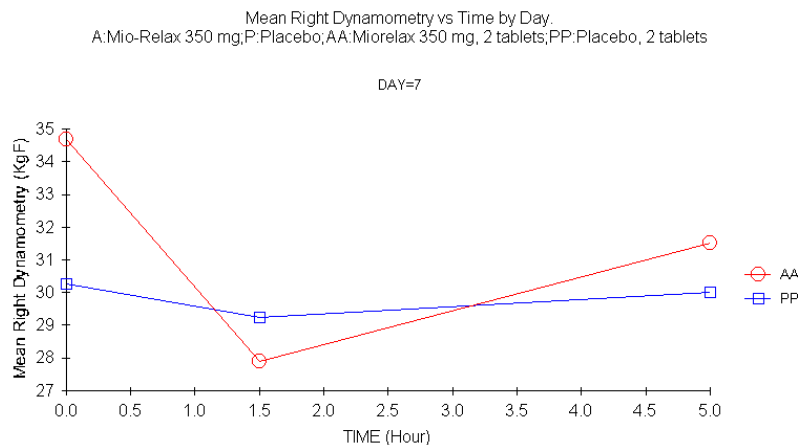
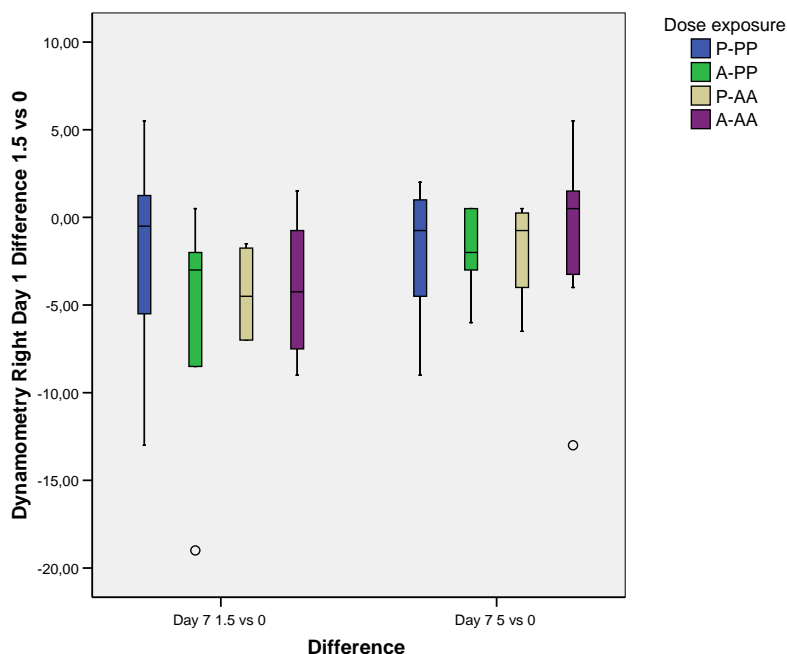
Figura 64. Media de la fuerza muscular de la mano derecha (kg) en el día 7 *versus* tiempo (horas).

Tabla 70. Diferencias respecto a la basal para la fuerza de agarre de la mano derecha (kg) tras una dosis doble.

Fármaco día 7	Fármaco		Dinamometría Dch (kg) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Dinamometría Dch (kg) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	-,1875	-,0625
		Desv. típ.	3,33742	3,31056
		Mediana	,2500	,7500
	A	N	5	5
		Media	-2,4000	-,6000
		Desv. típ.	2,77038	1,59687
		Mediana	-2,0000	,5000
	Total	N	13	13
		Media	-1,0385	-,2692
		Desv. típ.	3,21106	2,70505
	AA	Mediana	-1,5000	,5000
	P	N	5	5
		Media	-8,1000	-3,3000
		Desv. típ.	6,59924	2,81957
		Mediana	-7,0000	-2,0000
	A	N	8	8
		Media	-6,0000	-3,1250
		Desv. típ.	4,95696	5,39676
		Mediana	-7,5000	-1,0000
	Total	N	13	13
		Media	-6,8077	-3,1923
		Desv. típ.	5,47547	4,43254
		Mediana	-7,5000	-2,0000

Figura 65. Fuerza de agarre de la mano derecha (kg). Día 7. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).



De forma similar a lo sucedido con la mano izquierda, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre Carisoprodol y placebo para la diferencia de fuerza muscular de la mano derecha 1,5 horas después de tomar la medicación y la basal, en este caso en el día 1 ($p=0,007$). Se muestra una tendencia ($p=0,09$) en el día 7 a las 1,5 horas (ANCOVA), siendo las diferencias estadísticamente significativas con MANOVA ($p=0,005$).

7.5.2 Actividad central- Sedación

7.5.2.1. Grado de sedación subjetivo (sujeto). Escala analógica visual (VAS)

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados de sedación determinada por la escala VAS autoadministrada, tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo (0-10 cm). El 0 representa el estado de alerta y el 10 el de sedación (Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo II).

Tabla 22. Sedación determinada mediante la escala analógico-visual (VAS), autoadministrada (día 1)

VAS sujeto (cm), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,12	1,43	0,40	2,05	0,00	1,70	4,80
	P	2,72	1,89	0,52	3,57	0,00	2,30	7,60
1,50	A	3,08	2,12	0,59	4,50	0,00	2,60	7,00
	P	2,45	1,71	0,47	2,93	0,00	2,20	5,30
5,00	A	2,40	1,99	0,55	3,95	0,00	1,60	6,00
	P	2,28	1,93	0,53	3,71	0,00	2,00	7,30

Figura 17. Media del grado de sedación subjetivo determinado por el sujeto mediante la escala VAS (cm) versus tiempo (horas), tras una dosis única de Carisoprodol.

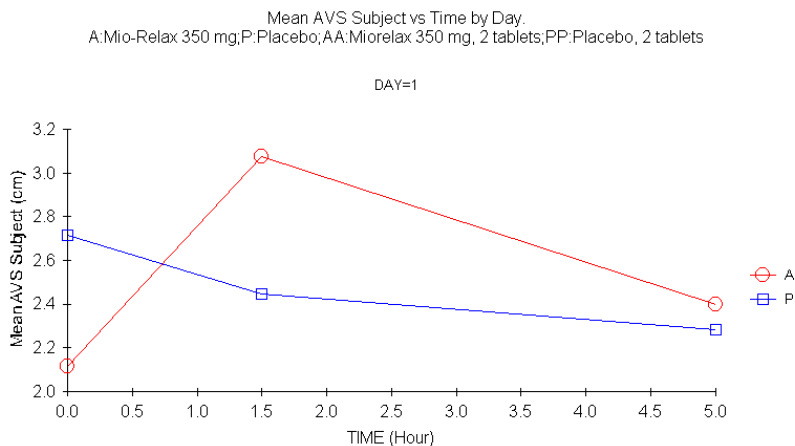


Tabla 23. Sedación subjetiva medida por el sujeto mediante la escala VAS (cm) tras dosis repetidas.

VAS sujeto (cm), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,37	1,65	0,48	2,72	0,20	1,75	5,50
	P	2,84	1,96	0,54	3,86	0,40	3,00	7,30
1,50	A	2,75	1,54	0,44	2,36	0,90	2,80	6,10
	P	2,18	1,95	0,54	3,80	0,00	1,70	6,10
5,00	A	1,77	0,93	0,27	0,86	0,80	1,40	3,50
	P	2,03	2,09	0,58	4,35	0,00	1,50	7,60

Figura 18. Media de la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala VAS (cm) versus tiempo (horas), tras dosis repetidas de Carisoprodol.

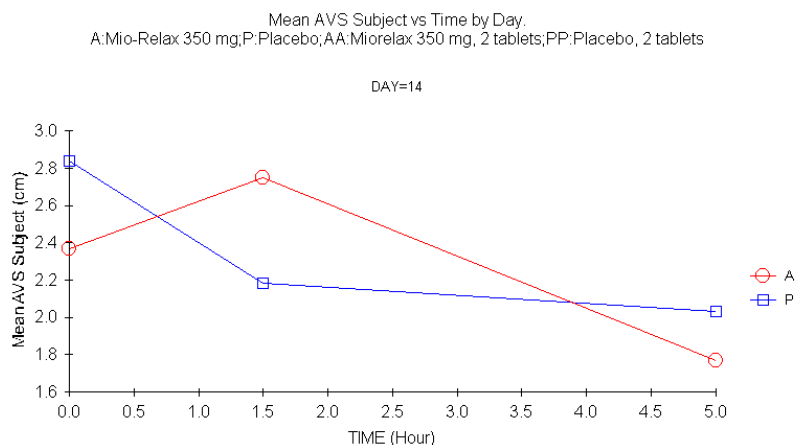


Tabla 24. Diferencias respecto a la basal para el grado de sedación percibida por el sujeto evaluada mediante la escala VAS (cm), día 1.

Medicamento		VAS Sujeto (cm) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	VAS Sujeto (cm) Día 1 Diferencia 5 vs 0	VAS Sujeto (cm) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	VAS Sujeto (cm) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	-,2692	-,4308	-,6538	-,8077
	Desv. típ.	1,21955	2,46218	1,00715	1,75141
	Mediana	,0000	,0000	-,8000	-1,1000
A	N	13	13	12	12
	Media	,9615	,2846	,3833	-,6000
	Desv. típ.	1,59767	1,60200	1,54027	1,29123
	Mediana	,1000	,0000	,6500	-,2500
Total	N	26	26	25	25
	Media	,3462	-,0731	-,1560	-,7080
	Desv. típ.	1,52741	2,06757	1,36903	1,51957
	Mediana	,0500	,0000	-,1000	-,5000

Figura 19. Sedación subjetiva percibida por el sujeto determinada mediante la escala VAS (cm). Días 1 y 14. Diferencia a las 1,5 y 5 horas respecto a la basal.

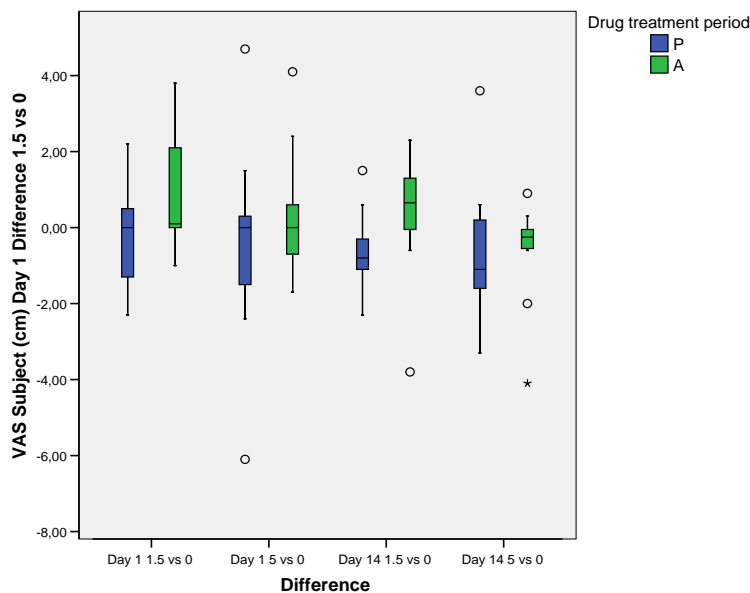


Tabla 25. Resumen para sedación subjetiva medida por el sujeto, escala VAS; (cm) tras una dosis doble de Carisoprodol.

VAS sujeto (cm), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	2,15	1,54	0,43	2,36	0,00	1,80	5,30
	PP	2,24	2,30	0,64	5,28	0,00	1,70	7,00
1,50	AA	5,88	2,89	0,80	8,36	0,00	6,90	9,70
	PP	3,22	3,09	0,86	9,56	0,00	2,40	8,90
5,00	AA	2,88	2,09	0,58	4,37	0,00	2,50	7,50
	PP	2,93	2,57	0,71	6,58	0,50	1,70	8,90

Figura 20. Media de la puntuación de la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala VAS (cm) versus tiempo (horas), día 7.

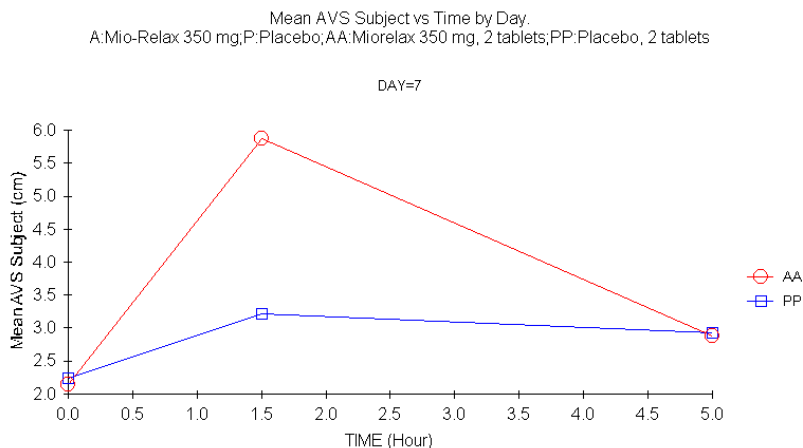
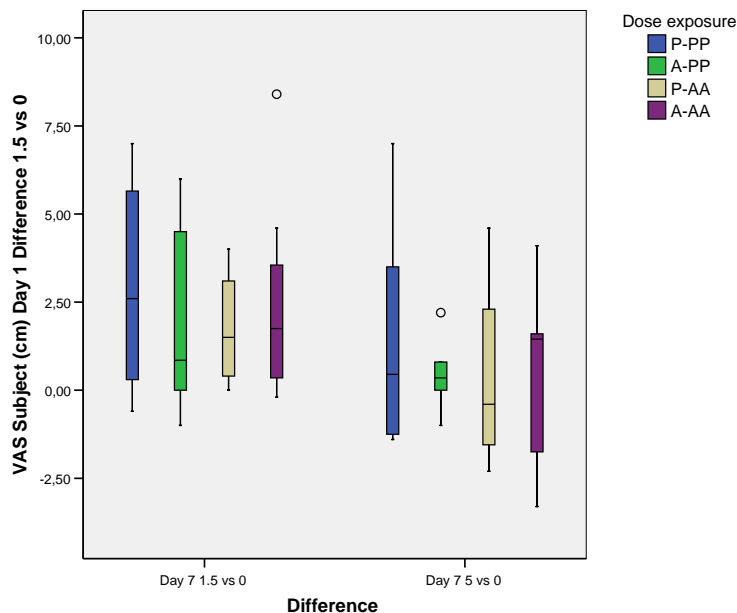


Tabla 26. Estadísticas descriptivas de las diferencias respecto a la basal para la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala VAS (cm) en el día 7, tras una dosis doble.

Medicamento día 7	Medicamento		VAS-Sujeto (cm) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	VAS-Sujeto (cm) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	1,1000	,5125
		Desv. típ.	2,46055	3,13753
	A	Mediana	,3500	,4500
		N	5	5
		Media	,7800	,9800
		Desv. típ.	1,01094	2,10523
	Total	Mediana	,2000	,3000
		N	13	13
AA	P	Media	,9769	,6923
		Desv. típ.	1,97448	2,69736
		Mediana	,2000	,3000
	A	N	5	5
		Media	2,8600	-,1400
		Desv. típ.	2,87193	1,67272
		Mediana	4,0000	,0000
	Total	N	8	8
		Media		
		Desv. típ.		

Medicamento día 7	Medicamento		VAS-Sujeto (cm) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	VAS-Sujeto (cm) Día 7 Diferencia 5 vs 0
Total	Media		4,2750	1,2875
	Desv. típ.		2,40104	2,35641
	Mediana		4,4500	1,6000
	N		13	13
	Media		3,7308	,7385
	Desv. típ.		2,57403	2,16662
	Mediana		4,3000	,4000

Figura 21. Sedación subjetiva medida por el sujeto (cm) mediante escala VAS en el día 7 (dosis doble). Diferencia a las 1,5 y 5 horas respecto de la basal.



En resumen, Carisoprodol fue bien tolerado, detectándose ligeros aumentos en el grado de sedación subjetiva autopercebida determinada por la escala analógica visual 1,5 horas tras la administración de una dosis única de Carisoprodol. El grado de sedación volvía a valores basales a las 5 horas.

Los resultados muestran una tendencia del fármaco ($p=0,06$ en el día 1, a las 1,5 horas; y $p=0,07$ en el día 14 a las 1,5 horas) para incrementar la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala VAS analizado mediante MANCOVA. Estos resultados son estadísticamente significativos a las 1,5 horas los días 1 y 14 ($p=0,03$ y $p = 0,05$ respectivamente), mediante MANOVA.

Un aumento de mayor magnitud y duración se evidenció tras una dosis doble de Carisoprodol, alcanzándose un aumento de 4,45 cm (grupo A-AA) para la mediana de las diferencias a las 1,5 horas (4,43 cm para todo el grupo AA). Este aumento en la somnolencia es probable que sea clínicamente relevante. Como esperábamos el efecto placebo es mayor tras una dosis doble. Este efecto es estadísticamente significativo mediante ANCOVA ($p=0,012$) y MANOVA ($p=0,011$).

7.5.2.2. Grado de sedación subjetivo (investigador). Escala analógica visual (VAS)

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados de sedación determinada por la escala VAS medida por el investigador tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo (0-10 cm). El 0 representa el estado de alerta y el 10 el de sedación (Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo II).

Tabla 27. Sedación determinada mediante la escala analógico-visual (cm) determinada por el investigador. Día 1.

VAS investigador (cm), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	1,48	1,20	0,33	1,43	0,00	1,70	3,00
	P	1,48	1,33	0,37	1,78	0,00	1,00	4,20
1,50	A	1,38	1,52	0,42	2,30	0,10	0,90	5,90
	P	1,01	1,00	0,28	0,99	0,00	0,90	3,40
5,00	A	1,65	2,00	0,55	3,98	0,30	1,20	8,00
	P	1,52	1,64	0,46	2,69	0,00	1,20	6,30

Figura 22. Media de los valores de la sedación subjetiva determinada por el investigador mediante la escala VAS (cm) versus tiempo (horas) en el día 1.

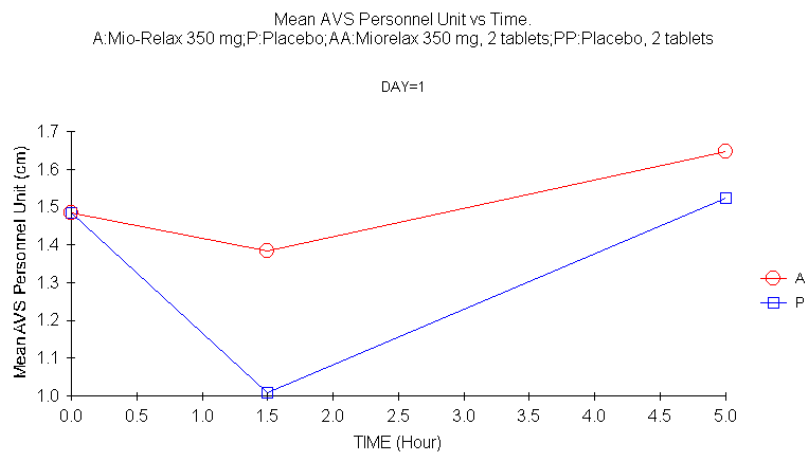


Tabla 28. Grado de somnolencia subjetiva percibido por el investigador mediante la escala VAS (cm) tras dosis múltiples de Carisoprodol y placebo.

VAS investigador (cm), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,04	1,29	0,37	1,67	0,00	2,00	4,00
	P	1,81	1,66	0,46	2,76	0,00	1,40	6,00
1,50	A	2,29	1,64	0,47	2,68	0,60	1,70	5,60
	P	1,09	0,88	0,24	0,78	0,00	1,00	3,30
5,00	A	1,20	0,81	0,23	0,65	0,00	0,95	2,80
	P	1,18	0,88	0,24	0,77	0,20	1,00	3,40

Figura 23. Medias para el grado de sedación subjetiva determinada por el investigador mediante al escala VAS (cm) versus tiempo (horas), día 14.

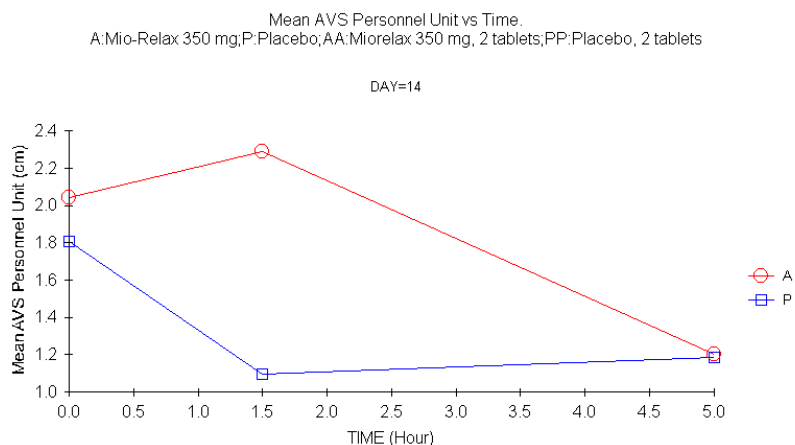


Tabla 29. Estadísticas descriptivas de la diferencia frente a la basal del grado de sedación subjetiva determinada por el investigador mediante la escala VAS (cm) en los días 1 y 14.

Medicamento		VAS (cm) investigador Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	VAS (cm) investigador Día 1 Diferencia 5 vs 0	VAS (cm) investigador Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	VAS (cm) investigador Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	-,4769	,0385	-,7154	-,6231
	Desv. típ.	1,17200	1,43848	1,65068	1,80192
	Mediana	-,6000	,3000	-,4000	-,4000
A	N	13	13	12	12
	Media	-,1000	,1615	,2500	-,8417
	Desv. típ.	1,53025	1,96661	,95964	,98761
	Mediana	-,3000	-,2000	,0500	-,10500
Total	N	26	26	25	25
	Media	-,2885	,1000	-,2520	-,7280
	Desv. típ.	1,34917	1,68926	1,42365	1,44324
	Mediana	-,3500	-,0500	,0000	-,5000

Figura 24. Sedación subjetiva percibida por el investigador (escala VAS, en cm).Días 1 y 14.

Diferencia de 1,5 y 5 respecto de la basal.

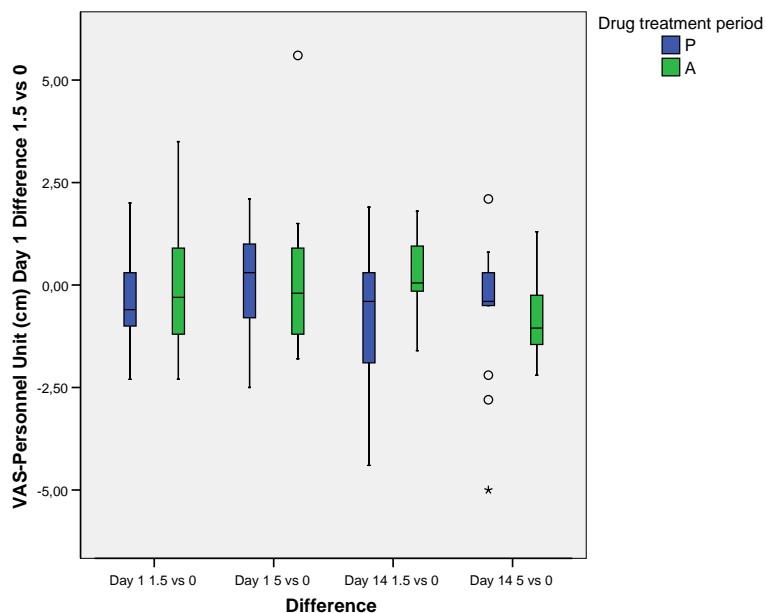


Tabla 30. Resultados de la sedación subjetiva medida por el investigador (escala VAS, cm) tras una dosis doble.

VAS investigador (cm), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,0	AA	1,3077	0,9438	0,2618	0,8908	0,0000	1,3000	3,6000
	PP	1,2846	0,9173	0,2544	0,8414	0,0000	1,2000	3,2000
1,5	AA	3,8538	2,0755	0,5756	4,3077	0,0000	3,4000	7,2000
	PP	1,8923	1,0324	0,2863	1,0658	0,0000	2,2000	3,3000
5,0	AA	2,1615	2,4965	0,6924	6,2326	0,0000	1,6000	8,2000
	PP	2,1538	0,9649	0,2676	0,9310	0,7000	2,3000	3,5000

Figura 25. Medias de la sedación subjetiva determinada por el investigador (VAS, cm), tras una dosis doble versus tiempo (horas).

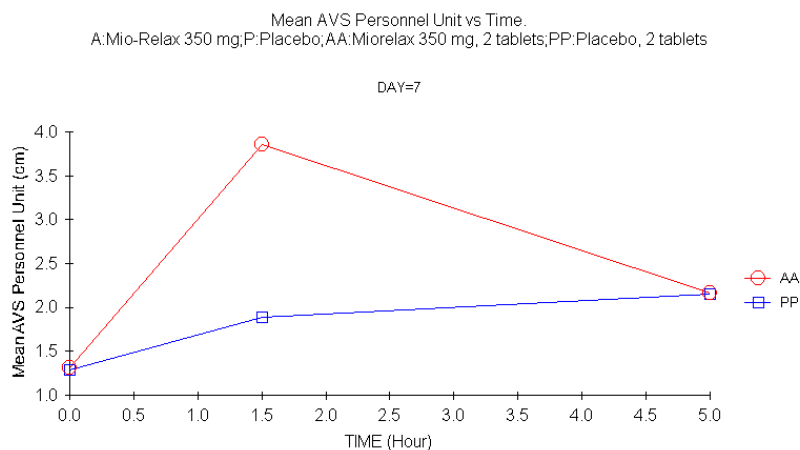
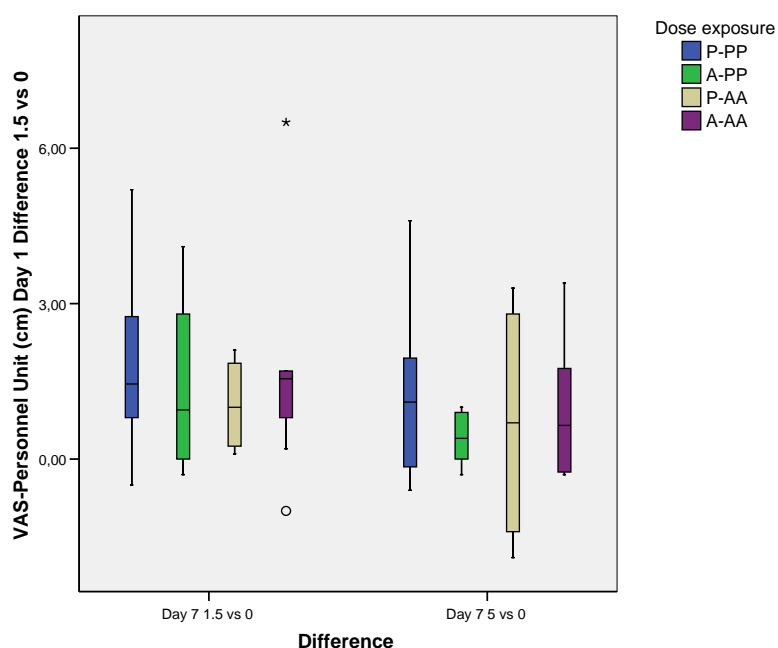


Tabla 31. Estadísticas descriptivas de la diferencia respecto a la basal de la sedación subjetiva determinada por el investigador (VAS, cm), en el día 7 tras una dosis doble.

Fármaco día 7	Fármaco		VAS investigador (cm) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	VAS investigador (cm) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	,5375	1,0250
		Desv. típ.	,90228	1,07138
	A	Media	,8000	1,2500
		N	5	5
		Media	,7200	,6200
	Total	Desv. típ.	,73959	1,17132
		Media	,5000	,7000
		N	13	13
		Media	,6077	,8692
AA	P	Desv. típ.	,81595	1,08119
		Media	,7000	,9000
		N	5	5
	A	Media	1,8200	,4200
		Desv. típ.	1,78522	1,91755
		Media	2,1000	,0000
	Total	N	8	8
		Media	3,0000	1,1250
		Desv. típ.	1,85164	1,89341
		Media	2,2500	,5000
		N	13	13
		Media	2,5462	,8538

Fármaco día 7	Fármaco		VAS investigador (cm) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	VAS investigador (cm) Día 7 Diferencia 5 vs 0
Desv. típ.			1,84915	1,85590
Mediana			2,1000	,4000

Figura 26. Sedación subjetiva determinada por el investigador (VAS, cm). Día 7. Diferencias 1,5 y 5 horas respecto a la basal.



No se evidenciaron diferencias entre los valores basales en los días 1, 7 y 14 entre ambos grupos.

La escala VAS parece ser menos sensible para detectar diferencias en el grado de sedación cuando la determinación la realiza el investigador que cuando lo hace el propio sujeto. No obstante, se detectaron diferencias estadísticamente significativas para Carisoprodol frente a placebo en el aumento de sedación determinado por el investigador (VAS) en el día 14, 1,5

horas versus basal ($p=0,025$), así como para el día 7, 1,5 horas versus basal ($p=0,006$). El análisis MANOVA mostró resultados similares: una tendencia en el día 14, 1,5 horas ($p=0,09$) y un resultado más significativo en el día 7, 1,5 horas ($p=0,005$).

7.5.2.3. Somnolencia percibida por el sujeto mediante la escala Stanford (SSS)

Los siguientes resultados reflejan los resultados de sedación determinada por la escala Stanford (SSS) autoadministrada, tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo (1-7 ítems). El 1 representa el estado de alerta y el 7 el de sedación (Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo I).

Tabla 32. Resultados tras una dosis única de Carisoprodol o placebo para sedación (SSS), escala autoadministrada, día 1.

Sujeto SSS, Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,31	0,75	0,21	0,56	1,00	2,00	4,00
	P	2,54	0,88	0,24	0,77	1,00	2,00	4,00
1,50	A	2,69	1,18	0,33	1,40	1,00	3,00	5,00
	P	2,15	0,80	0,22	0,64	1,00	2,00	3,00
5,00	A	2,31	0,85	0,24	0,73	1,00	2,00	4,00
	P	2,31	1,03	0,29	1,06	1,00	2,00	4,00

Figura 27. Sedación determinada por el sujeto mediante la escala Stanford en el día 1 *versus* tiempo (horas).

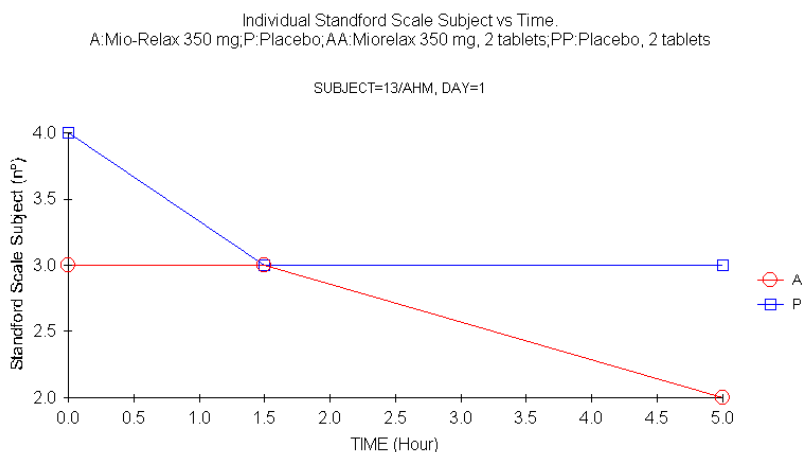


Tabla 33. Resultados tras múltiples dosis de Carisoprodol o placebo para la sedación subjetiva determinada por el sujeto para la escala Stanford en el día 14.

Sujeto SSS, Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,58	0,90	0,26	0,81	1,00	2,50	4,00
	P	2,69	1,18	0,33	1,40	1,00	3,00	5,00
1,50	A	3,00	0,95	0,28	0,91	2,00	3,00	5,00
	P	2,15	0,99	0,27	0,97	1,00	2,00	4,00
5,00	A	2,33	0,49	0,14	0,24	2,00	2,00	3,00
	P	2,23	1,36	0,38	1,86	1,00	2,00	6,00

Figura 28. Resultados tras dosis múltiples de Carisoprodol o placebo para la somnolencia percibida por el sujeto mediante la escala Stanford *versus* tiempo (horas).

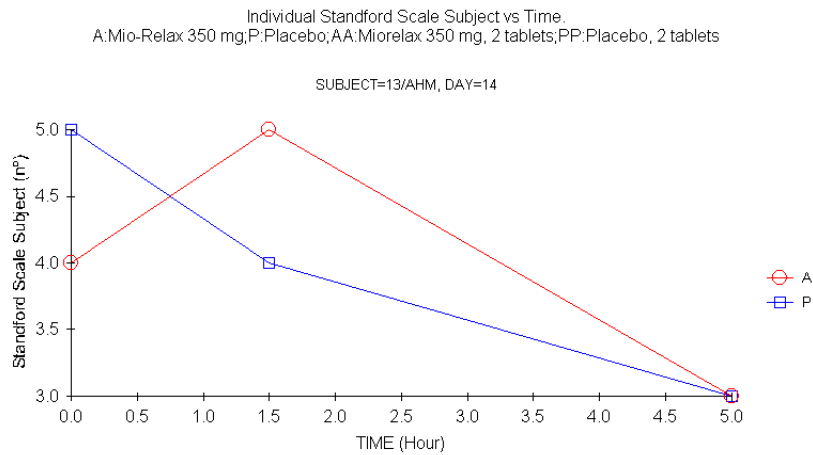


Tabla 34. Resultados de las diferencias frente a la basal en días 1 y 14 para la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala Stanford.

Fármaco		SSS-Sujeto Día 1 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS-Sujeto Día 1 Diferencia Tiempo 5 vs 0	SSS-Sujeto Día 14 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS-Sujeto Día 14 Diferencia Tiempo 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	-,3846	-,2308	-,5385	-,4615
	Desv. típ.	,76795	1,23517	,87706	1,45002
	Mediana	,0000	,0000	-1,0000	-1,0000
A	N	13	13	12	12
	Media	,3846	,0000	,4167	-,2500
	Desv. típ.	,96077	,70711	,90034	,75378
	Mediana	,0000	,0000	1,0000	,0000
Total	N	26	26	25	25
	Media	,0000	-,1154	-,0800	-,3600
	Desv. típ.	,93808	,99305	,99666	1,15036
	Mediana	,0000	,0000	,0000	,0000

Tabla 35. Resultados tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo para la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala Stanford.

Sujeto SSS, Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	2,31	0,75	0,21	0,56	1,00	2,00	4,00
0,00	PP	2,23	1,24	0,34	1,53	1,00	2,00	5,00
1,50	AA	4,77	1,69	0,47	2,86	1,00	5,00	7,00
1,50	PP	2,92	1,71	0,47	2,91	1,00	3,00	6,00
5,00	AA	2,62	1,33	0,37	1,76	1,00	2,00	6,00
5,00	PP	2,92	1,50	0,42	2,24	1,00	3,00	6,00

Figura 29. Medias para la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala Stanford tras una dosis doble *versus* tiempo (horas).

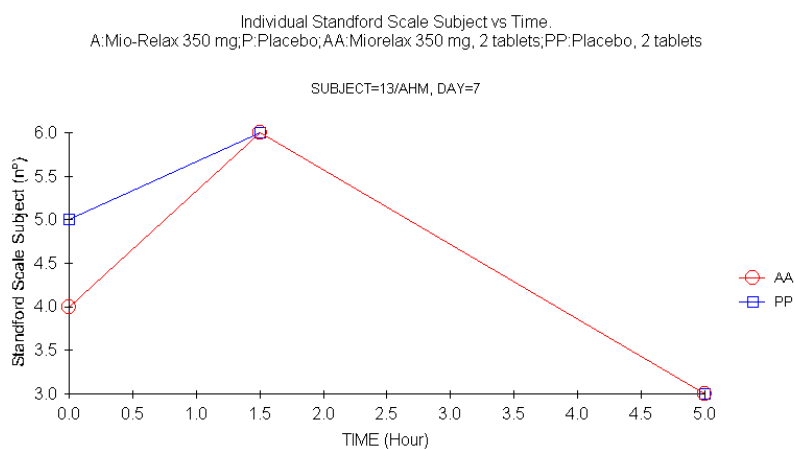
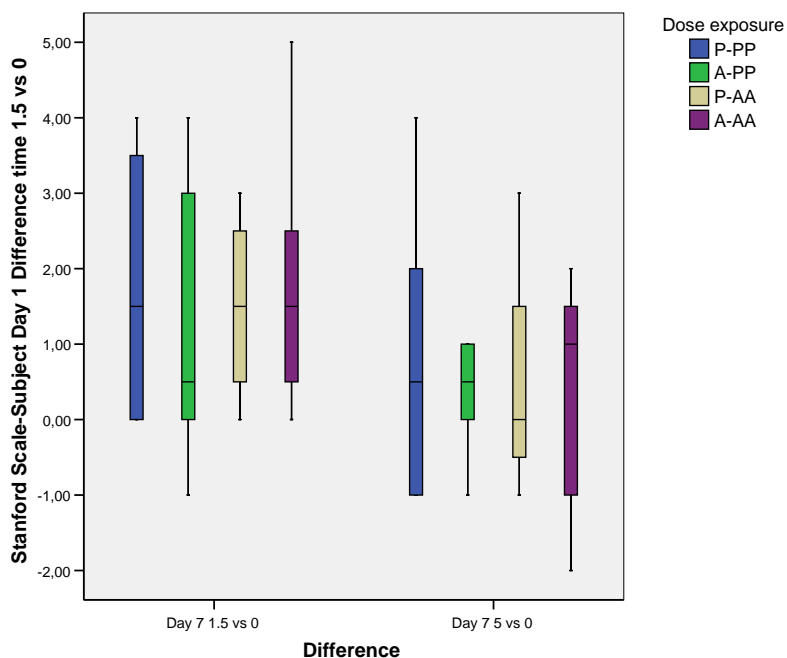


Tabla 36. Resultados para las diferencias respecto a la basal en el día 7, para la sedación subjetiva determinada por el sujeto mediante la escala Stanford.

Fármaco día 7	Fármaco		SSS-Sujeto Día 7 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS-Sujeto Día 7 Diferencia Tiempo 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	,8750	,5000
		Desv. típ.	1,35620	1,92725
		Mediana	,5000	,5000
	A	N	5	5
		Media	,4000	1,0000
		Desv. típ.	,54772	1,22474
	Total	Mediana	,0000	1,0000
		N	13	13
		Media	,6923	,6923
		Desv. típ.	1,10940	1,65250
		Mediana	,0000	1,0000
AA	P	N	5	5
		Media	2,2000	-,2000
		Desv. típ.	1,92354	,83666
		Mediana	3,0000	,0000
	A	N	8	8
		Media	2,6250	,6250
		Desv. típ.	1,50594	1,50594
	Total	Mediana	2,5000	1,0000
		N	13	13
		Media	2,4615	,3077
		Desv. típ.	1,61325	1,31559
		Mediana	3,0000	,0000

Figura 30. Sedación subjetiva determinada por la escala Stanford. Día 7. Diferencias 1,5 y 5 horas con respecto a la basal.



Se detectó un aumento de un punto en la sedación subjetiva determinada por el sujeto tras múltiples dosis de Carisoprodol, mientras que no se detectaron diferencias para los sujetos del grupo placebo.

Las diferencias fueron mayores tras la dosis doble, alcanzando los 3 puntos (mediana de las diferencias) a las 1,5 horas (recuperándose los valores basales a las 5 horas).

Los resultados son estadísticamente significativos mediante el test ANCOVA a las 1,5 horas respecto a la basal en el día 1 ($p=0,05$), día 14 ($p=0,008$) y día 7 ($p=0,006$). Los resultados para el MANOVA son similares ($p=0,034$; $0,013$ y $0,005$ respectivamente).

7.5.2.4. Sedación determinada por el investigador para la escala Stanford (SSS)

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol o placebo en el grado de sedación determinado por la escala Stanford (SSS) determinada por el investigador, tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo (1-7 ítems). El 1 representa el estado de alerta y el 7 el de sedación (Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo I).

Tabla 37. Resultados tras una dosis única de Carisoprodol y placebo para la sedación medida por el investigador mediante la escala Stanford.

Investigador SSS, Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,15	0,69	0,19	0,47	1,00	2,00	3,00
0,00	P	2,31	0,48	0,13	0,23	2,00	2,00	3,00
1,50	A	2,00	0,91	0,25	0,83	1,00	2,00	4,00
1,50	P	1,85	0,90	0,25	0,81	1,00	2,00	4,00
5,00	A	2,15	1,34	0,37	1,81	1,00	2,00	6,00
5,00	P	2,08	0,86	0,24	0,74	1,00	2,00	4,00

Figura 31. Media de los valores para la sedación determinada por el investigador mediante la escala Stanford en el día 1 versus tiempo (horas).

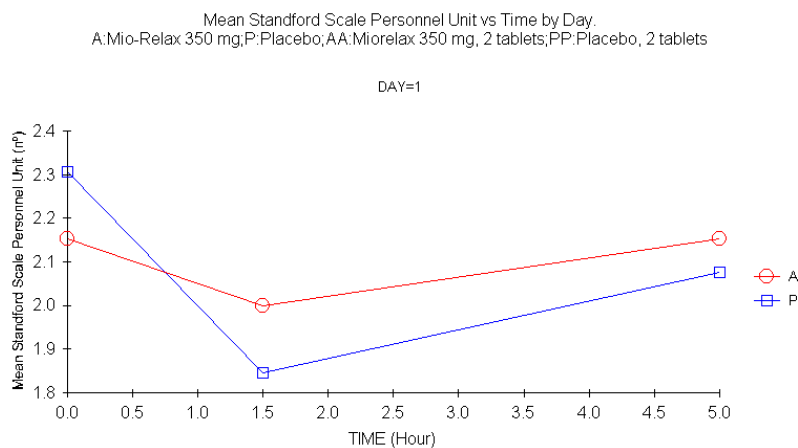


Tabla 38. Resultados tras múltiples dosis de Carisoprodol y placebo para la sedación percibida por el investigador mediante la escala Stanford.

Investigador SSS, Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	2,25	0,75	0,22	0,57	1,00	2,00	3,00
	P	2,38	0,77	0,21	0,59	1,00	2,00	4,00
1,50	A	2,58	0,79	0,23	0,63	2,00	2,00	4,00
	P	1,85	0,80	0,22	0,64	1,00	2,00	3,00
5,00	A	2,00	0,60	0,17	0,36	1,00	2,00	3,00
	P	1,62	0,65	0,18	0,42	1,00	2,00	3,00

Figura 32. Media de la sedación determinada por el personal mediante la escala Stanford en el día 14 versus tiempo (horas).

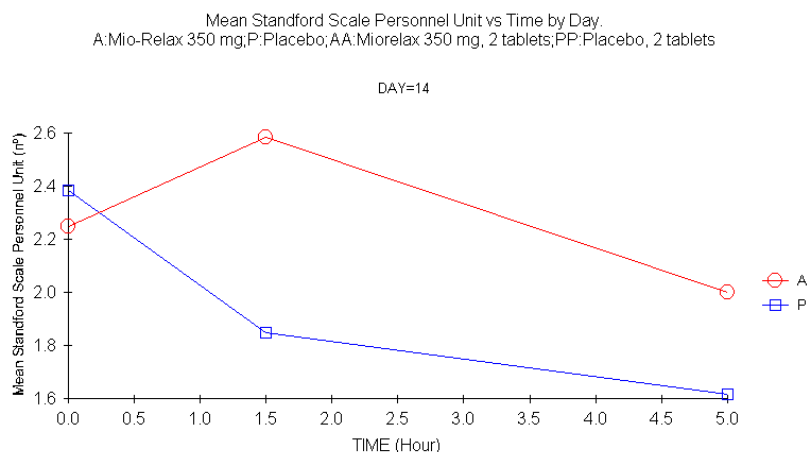


Tabla 39. Diferencias respecto a la basal en sedación determinada por el investigador mediante la escala Stanford los días 1 y 14.

		SSS Investigador Día 1 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS Investigador Día 1 Diferencia Tiempo 5 vs 0	SSS Investigador Día 14 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS Investigador Día 14 Diferencia Tiempo 5 vs 0
Fármaco					
P	N	13	13	13	13
	Media	-,4615	-,2308	-,5385	-,4615
	Desv. típ.	,87706	,83205	,87706	1,45002
	Mediana	-1,0000	,0000	-1,0000	-1,0000
A	N	13	13	12	12
	Media	-,1538	,0000	,4167	-,2500
	Desv. típ.	,98710	1,22474	,90034	,75378
	Mediana	,0000	,0000	1,0000	,0000
Total	N	26	26	25	25
	Media	-,3077	-,1154	-,0800	-,3600
	Desv. típ.	,92819	1,03255	,99666	1,15036
	Mediana	,0000	,0000	,0000	,0000

Figura 33. Escala Stanford para la sedación determinada por el investigador. Días 1 y 14.

Diferencias a las 1,5 y 5 horas respecto a la basal.

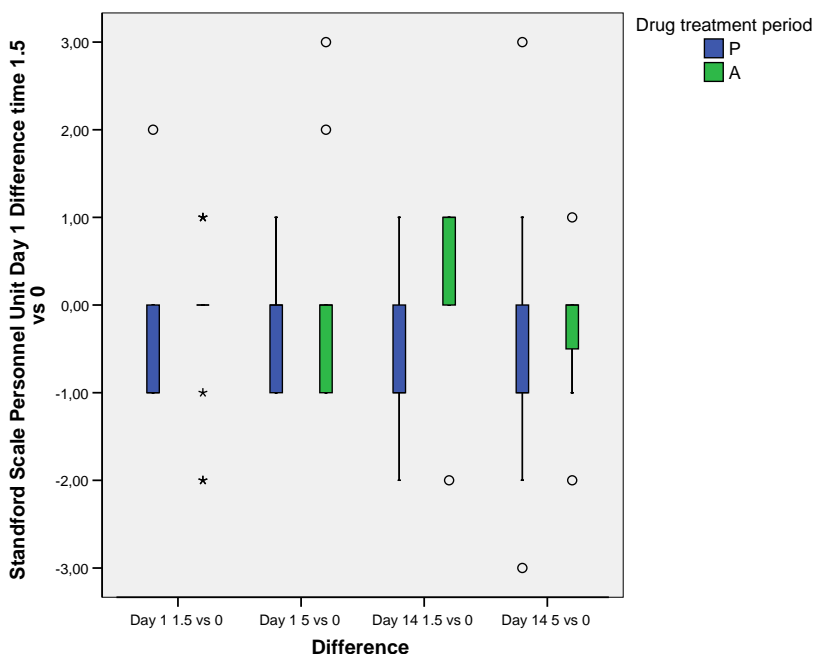


Tabla 40. Sedación determinada por el investigador mediante la escala Stanford tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo.

Investigador SSS, Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	1,92	0,49	0,14	0,24	1,00	2,00	3,00
	PP	1,92	0,64	0,18	0,41	1,00	2,00	3,00
1,50	AA	3,38	1,12	0,31	1,26	1,00	3,00	5,00
	PP	2,31	0,75	0,21	0,56	1,00	2,00	3,00
5,00	AA	2,54	1,81	0,50	3,27	1,00	2,00	6,00
	PP	2,62	0,65	0,18	0,42	2,00	3,00	4,00

Figura 34. Media de la sedación subjetiva determinada por el investigador mediante la escala Stanford tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (horas).

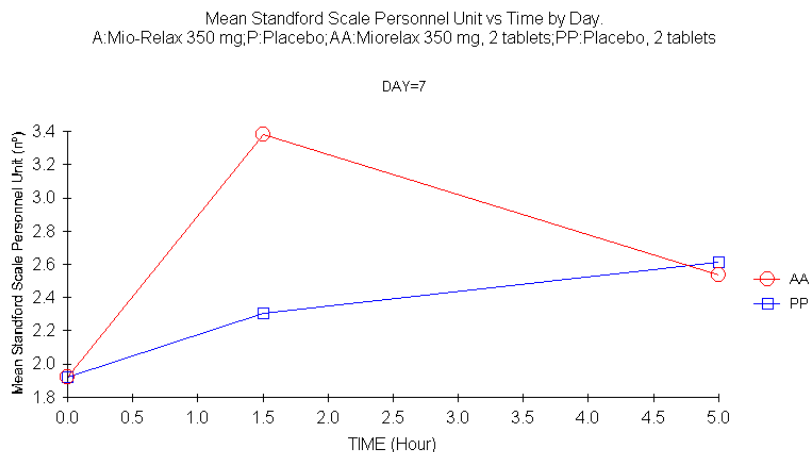
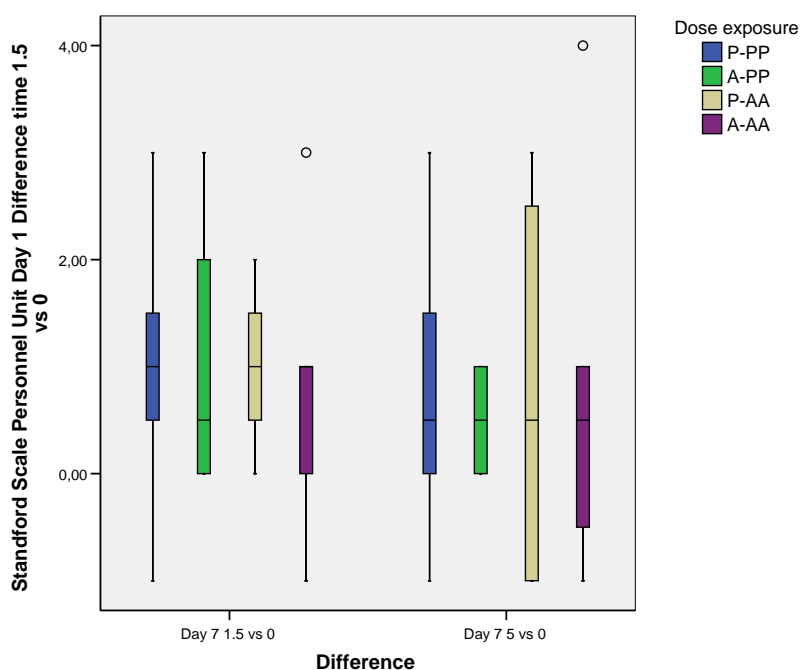


Tabla 41. Diferencias respecto a la basal en la determinación de la sedación medida por el investigador mediante la escala Stanford tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo.

Fármaco día 7	Fármaco		SSS Investigador Día 7 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS Investigador Día 7 Diferencia Tiempo 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	,2500	,6250
		Desv. típ.	,88641	,91613
		Mediana	,5000	1,0000
	A	N	5	5
		Media	,6000	,8000
		Desv. típ.	,89443	1,48324
	Total	Mediana	,0000	1,0000
		N	13	13
		Media	,3846	,6923
		Desv. típ.	,86972	1,10940
		Mediana	,0000	1,0000
AA	P	N	5	5
		Media	1,4000	,4000
		Desv. típ.	1,14018	1,14018
	A	Mediana	1,0000	,0000
		N	8	8
		Media	1,5000	,7500
		Desv. típ.	1,06904	1,83225

Fármaco día 7	Fármaco		SSS Investigador Día 7 Diferencia Tiempo 1.5 vs 0	SSS Investigador Día 7 Diferencia Tiempo 5 vs 0
Total		Mediana	1,0000	,0000
		N	13	13
		Media	1,4615	,6154
		Desv. típ.	1,05003	1,55662
		Mediana	1,0000	,0000

Figura 35. Sedación medida por el investigador mediante la escala Stanford. Diferencias respecto a la basal a las 1,5 y 5 horas.



Tras 14 días de tratamiento (no así para la dosis única), parece evidenciarse una tendencia mediante ANCOVA para la dosis de 350 mg a las 1,5 horas ($p=0,017$); así como tras dosis dobles (700 mg) en el día 7, 1,5 h ($p=0,015$). Los resultados del MANOVA fueron similares.

En resumen, se detectaron diferencias estadísticamente significativas para los test que determinaron la somnolencia al compararse con placebo a las 1,5 horas, los días 1 y 14 (tras dosis única y múltiple).

Tal y como se esperaba, las escalas para determinar la sedación son más sensibles cuando las emplea el propio sujeto que cuando lo hace el investigador.

La escala analógica visual es más sensible a las variaciones en somnolencia que la escala Stanford.

7.5.3 Tolerabilidad

7.5.3.1. Actividad Psicomotora

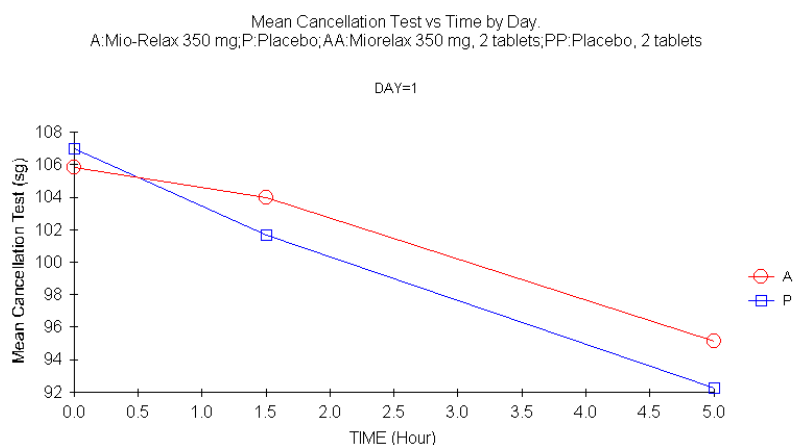
Test de Cancelación

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados para el test de Cancelación (CT) tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo. Se determinó el tiempo en segundos en completar la tarea, descontándose un segundo por cada error cometido. Ver Ver apartado 6.8.4.2 y Anexo III.

Tabla 42. Resultados para el CT (segundos), tras una dosis única de Carisoprodol o placebo.

CT (segundos) Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)							
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana
0,00	A	105,85	15,66	4,34	245,31	84,00	110,00
	P	107,00	14,17	3,93	200,83	92,00	104,00
1,50	A	104,00	20,98	5,82	440,17	81,00	101,00
	P	101,69	12,07	3,35	145,73	87,00	101,00
5,00	A	95,15	18,93	5,25	358,47	64,00	95,00
	P	92,23	15,56	4,32	242,19	74,00	91,00

Figura 36. Media de los resultados para el CT (segundos) tras una dosis única de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (horas).



Los valores basales fueron similares para todos los grupos de tratamiento. Se detectó una marcada mejoría en los resultados del test de Cancelación en el primer día de tratamiento.

Tabla 43. Resultados para el test de Cancelación tras dosis múltiples de Carisoprodol o placebo.

CT (segundos), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)							
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana
0,00	A	98,50	17,01	4,91	289,36	78,00	98,50
	P	96,85	16,16	4,48	261,14	79,00	92,00
1,50	A	96,00	19,72	5,69	388,73	72,00	94,00
	P	88,15	9,83	2,73	96,64	71,00	87,00
5,00	A	86,25	17,57	5,07	308,57	64,00	81,50
	P	81,31	9,47	2,63	89,73	67,00	85,00

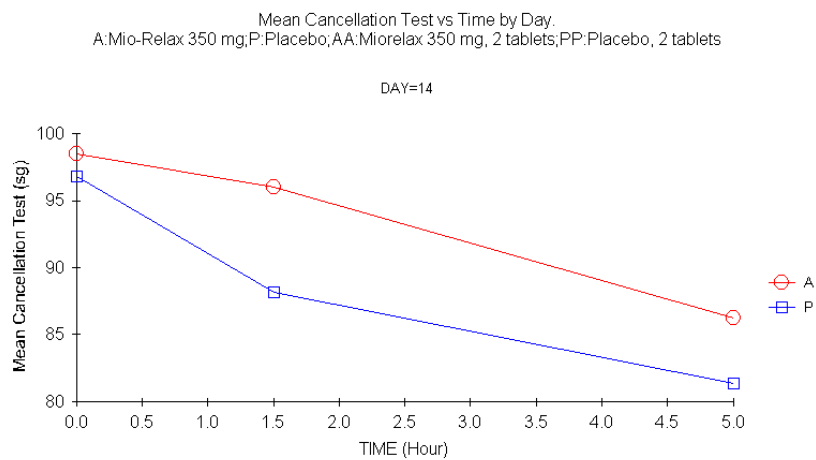
Figura 37. Media de los resultados para el test de Cancelación (segundos) tras dosis múltiples de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (horas).

Tabla 44. Diferencias respecto a la basal en el test de Cancelación (segundos) en los días 1 y 14.

Fármaco		Test de Cancelación (s) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	Test de Cancelación (s) Día 1 Diferencia 5 vs 0	Test de Cancelación (s) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	Test de Cancelación (s) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	-5,3077	-14,7692	-8,6923	-15,5385
	Desv. típ.	7,37546	8,44742	8,99430	11,55145
	Mediana	-5,0000	-15,0000	-7,0000	-16,0000
A	N	13	13	12	12
	Media	-1,8462	-10,6923	-2,5000	-12,2500
	Desv. típ.	9,08154	7,26160	5,16104	10,04648
	Mediana	-3,0000	-12,0000	-3,0000	-12,0000
Total	N	26	26	25	25
	Media	-3,5769	-12,7308	-5,7200	-13,9600
	Desv. típ.	8,29541	7,99279	7,91370	10,76058
	Mediana	-5,0000	-13,0000	-6,0000	-13,0000

Figura 38. Test de Cancelación (segundos), días 1 y 14. Diferencias respecto a la basal (1,5 y 5 horas).

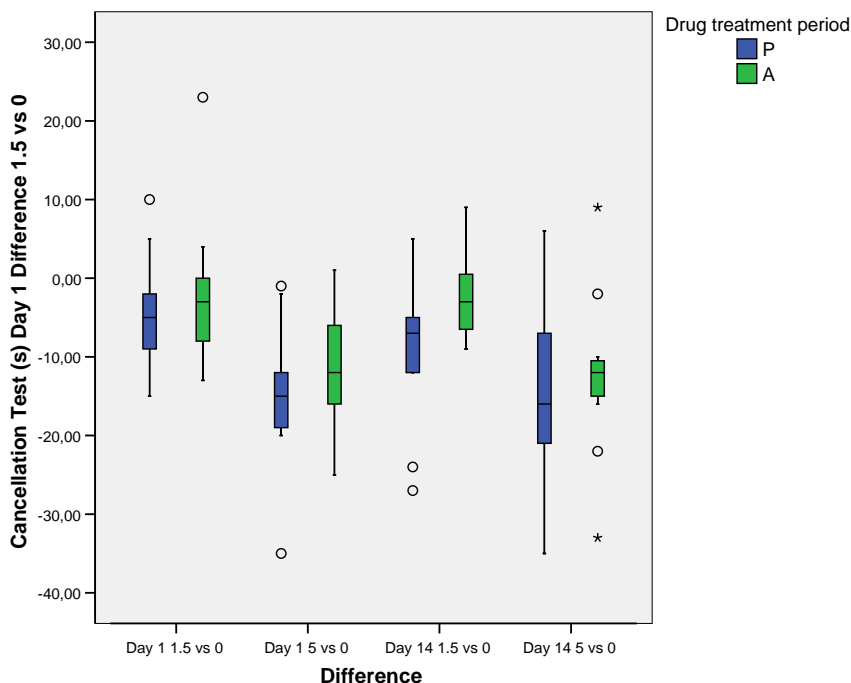


Tabla 45. Resultados para el test de Cancelación tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo.

CT (segundos), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)							
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana
0,00	AA	92,62	16,07	4,46	258,26	72,00	87,00
	PP	92,85	14,72	4,08	216,64	69,00	92,00
1,50	AA	107,08	24,80	6,88	615,08	79,00	97,00
	PP	89,38	14,80	4,11	219,09	64,00	89,00
5,00	AA	102,38	27,60	7,65	761,59	71,00	94,00
	PP	101,92	19,41	5,38	376,74	74,00	99,00

Figura 39. Resultados del test de Cancelación (segundos) tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (segundos).

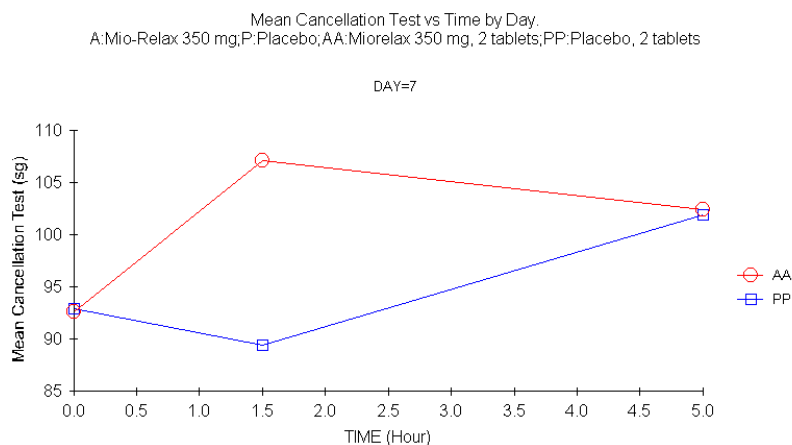
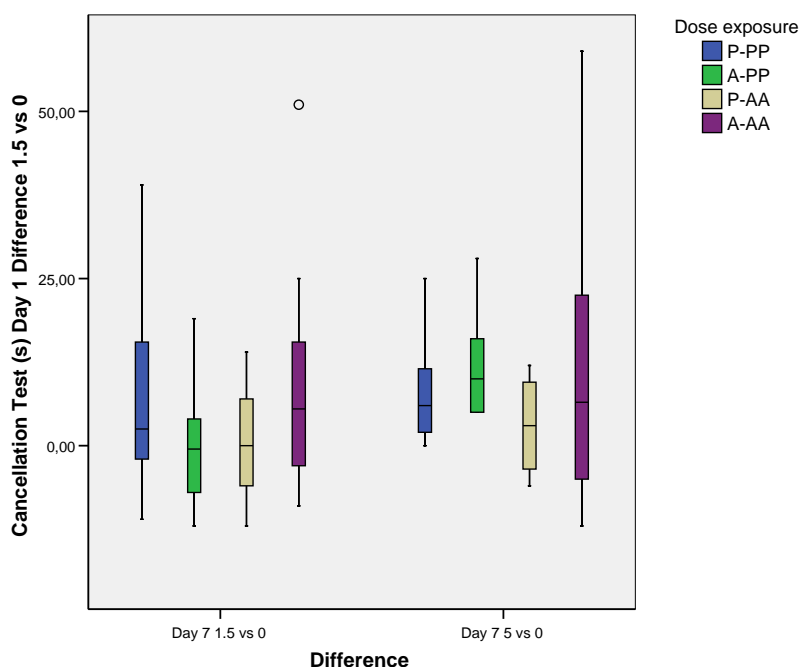


Tabla 46. Diferencias respecto a la basal para el test de Cancelación (segundos) tras una dosis doble de Carisoprodol o placebo.

Fármaco día 7	Fármaco		Test de Cancelación (s) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Test de Cancelación (s) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	-1,1250	10,7500
		Desv. típ.	4,54933	13,41375
	A	Mediana	-1,0000	10,5000
		N	5	5
		Media	-7,2000	6,4000
		Desv. típ.	5,06952	8,08084
	Total	Mediana	-7,0000	7,0000
		N	13	13
AA	P	Media	-3,4615	9,0769
		Desv. típ.	5,48658	11,47070
		Mediana	-4,0000	7,0000
	A	N	5	5
		Media	8,2000	10,8000
		Desv. típ.	7,94984	10,84896
	Total	Mediana	4,0000	10,0000
		N	8	8
		Media	18,3750	9,1250
		Desv. típ.	19,72625	21,05393

Fármaco día 7	Fármaco		Test de Cancelación (s) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Test de Cancelación (s) Día 7 Diferencia 5 vs 0
Total		Mediana	15,5000	4,5000
		N	13	13
		Media	14,4615	9,7692
		Desv. típ.	16,57114	17,27789
		Mediana	14,0000	7,0000

Figura 40. Test de Cancelación (segundos), día 7. Diferencia respecto a valor basal (1,5 y 5 horas).



Tal y como se refleja más arriba, no hubo empeoramiento de los resultados del test de Cancelación en los días 1 y 14. De hecho hubo cierta tendencia a la mejoría, lo cual podría reflejar cierto grado de aprendizaje. Este efecto se había intentado evitar mediante las sesiones de entrenamiento previos. Un efecto más definido se muestra tras las dosis dobles, que producen un aumento del tiempo en la realización del test de Cancelación.

Las diferencias producidas por Carisoprodol fueron estadísticamente significativas a las 1,5 horas, el día 14 ($p=0,03$) y el día 7 ($p=0,003$), mediante el análisis ANCOVA. Se obtuvieron resultados similares con MANOVA ($p= 0,048$ and $0,02$ respectivamente).

Clave de Números (DSST)

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados del Test Clave de números (DSST) en el que se determinaba el número de aciertos en las sustituciones realizadas en un tiempo determinado (90 segundos) tras una dosis única, múltiple o doble de Carisoprodol o placebo. Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo IV.

Tabla 47. Resultados tras una dosis única de Carisoprodol y placebo para el test Clave de números (número de aciertos).

DSST (aciertos) Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	70,08	10,13	2,81	102,58	52,00	71,00	88,00
0,00	P	71,15	8,88	2,46	78,81	57,00	70,00	87,00
1,50	A	68,46	13,55	3,76	183,60	47,00	69,00	93,00
1,50	P	73,85	9,91	2,75	98,14	58,00	73,00	91,00
5,00	A	73,77	9,86	2,73	97,19	58,00	76,00	90,00
5,00	P	74,38	10,58	2,93	111,92	61,00	72,00	99,00

Figura 41. Media de los resultados para el test clave de números (número de aciertos), día 1, *versus* tiempo (horas).

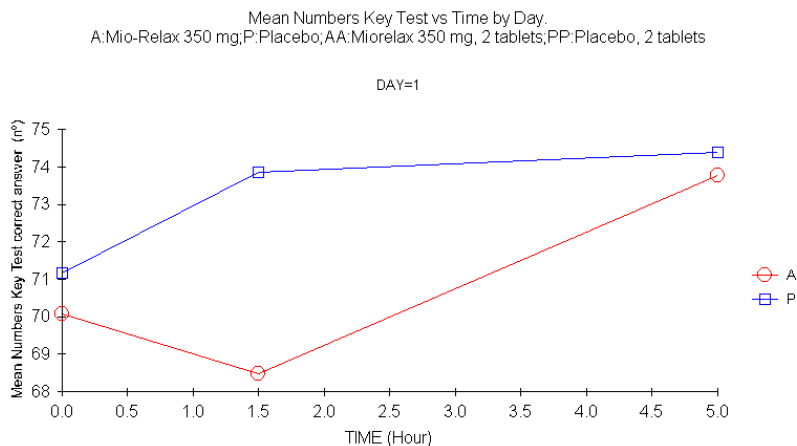


Tabla 48. Resultados tras dosis repetidas para el test clave de números (número de aciertos).

DSST (aciertos) Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	72,33	11,99	3,46	143,88	52,00	74,00	98,00
0,00	P	72,23	10,78	2,99	116,19	56,00	74,00	89,00
1,50	A	69,50	10,63	3,07	113,00	52,00	71,50	86,00
1,50	P	72,54	9,71	2,69	94,27	60,00	74,00	87,00
5,00	A	79,00	13,07	3,77	170,91	60,00	79,50	100,00
5,00	P	80,23	10,44	2,90	109,03	69,00	75,00	99,00

Figura 42. Resultados para el test clave de números tras dosis múltiples (número de aciertos) *versus* tiempo (horas).

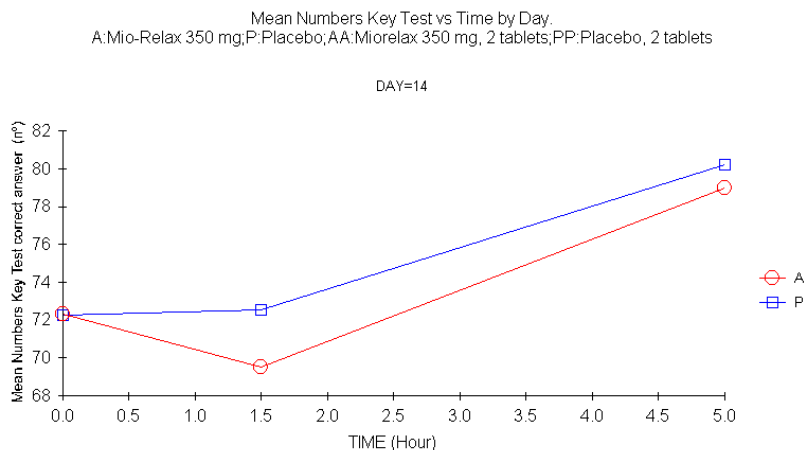


Tabla 49. Resultados del test clave de números (aciertos). Diferencias respecto a la basal en los días 1 y 14.

Fármaco		DSST (aciertos) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	DSST (aciertos) Día 1 Diferencia 5 vs 0	DSST (aciertos) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	DSST (aciertos) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	12	13	12
	Media	2,6923	1,9167	,3077	7,6667
	Desv. típ.	5,29756	5,66422	4,17102	6,59660
	Mediana	4,0000	2,5000	1,0000	10,5000
A	N	13	13	12	12
	Media	-1,6154	3,6923	-2,8333	6,6667
	Desv. típ.	4,97558	3,17240	5,55687	6,51339
	Mediana	-3,0000	2,0000	-2,0000	7,0000
Total	N	26	25	25	24
	Media	,5385	2,8400	-1,2000	7,1667
	Desv. típ.	5,49349	4,53395	5,04149	6,43135
	Mediana	1,0000	2,0000	-1,0000	8,5000

Figura 43. Clave de números (aciertos). Días 1 y 14. Diferencia respecto a la basal.

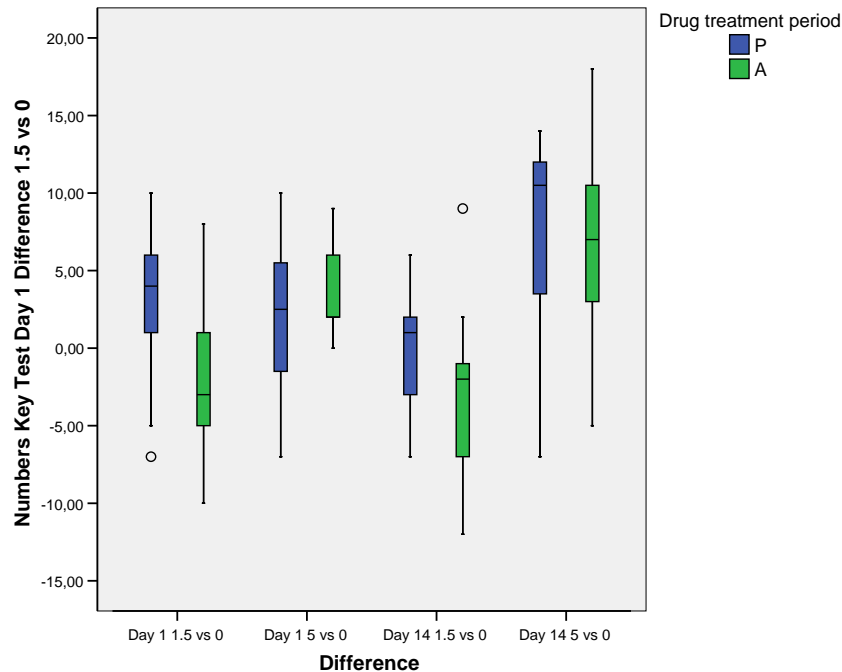


Tabla 50. Resultados del test clave de números (número de aciertos) tras una dosis doble de Carisoprodol y placebo.

DSST (aciertos), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	74,46	9,35	2,59	87,44	57,00	75,00	87,00
0,00	PP	73,31	10,80	3,00	116,73	53,00	73,00	91,00
1,50	AA	59,62	12,06	3,34	145,42	43,00	61,00	80,00
1,50	PP	69,85	11,01	3,05	121,31	53,00	69,00	85,00
5,00	AA	70,77	16,55	4,59	274,03	27,00	74,00	95,00
5,00	PP	75,00	10,95	3,04	120,00	62,00	74,00	94,00

Figura 44. Media de los resultados para el test clave de números (aciertos) tras una dosis doble de Carisoprodol y placebo *versus* tiempo (horas).

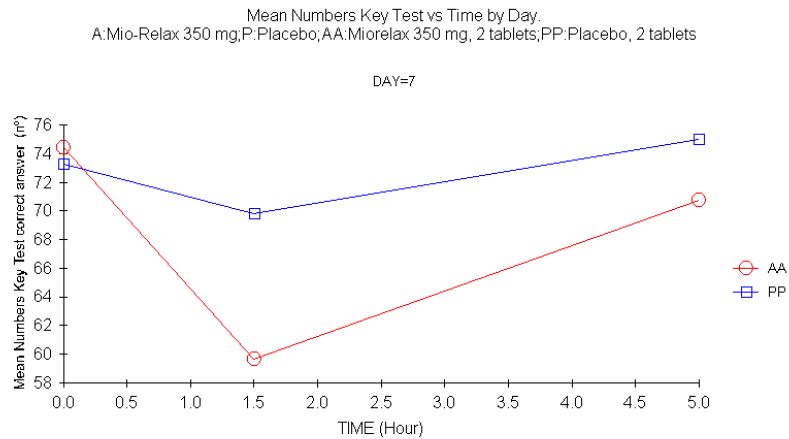
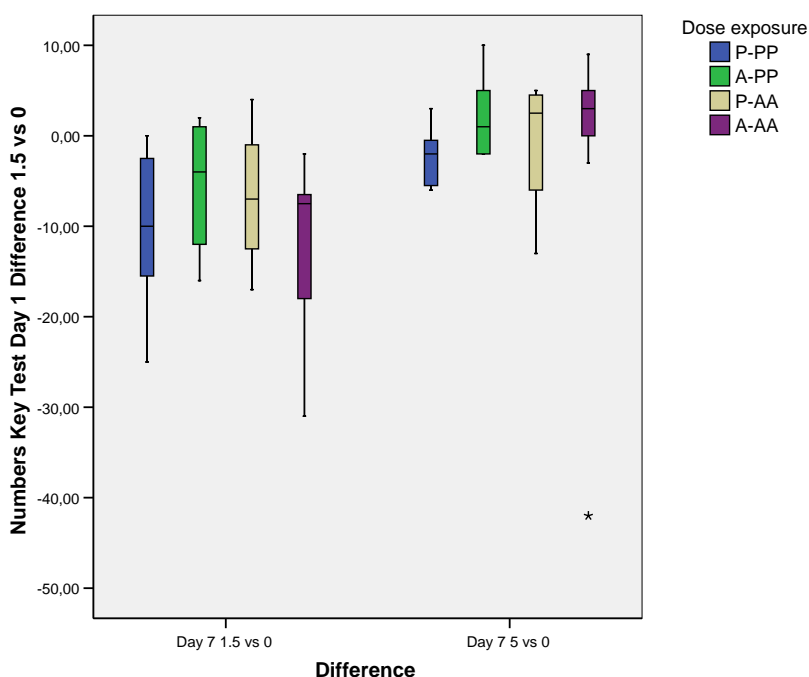


Tabla 51. Diferencias respecto a la basal de los resultados del test clave de números (aciertos) tras la administración de dosis doble de Carisoprodol o placebo.

Fármaco día 7	Fármaco		DSST (aciertos) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	DSST (aciertos) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	-5,7500	-,5000
		Desv. típ.	5,39179	4,24264
	A	Media	-5,0000	-1,0000
		N	5	5
		Media	,2000	5,2000
		Desv. típ.	3,76829	2,94958
		Media	1,0000	5,0000
	Total	N	13	13
AA	P	Media	-3,4615	1,6923
		Desv. típ.	5,54700	4,66163
		Media	-2,0000	3,0000
	A	N	5	5
		Media	-12,2000	-3,2000
		Desv. típ.	4,26615	5,63028
		Media	-12,0000	-2,0000
	A	N	8	8
		Media	-16,5000	-4,0000
		Desv. típ.	9,39605	16,00000
		Media	-12,5000	1,0000

Fármaco día 7	Fármaco		DSST (aciertos) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	DSST (aciertos) Día 7 Diferencia 5 vs 0
Total		N	13	13
		Media	-14,8462	-3,6923
		Desv. típ.	7,89352	12,65164
		Mediana	-12,0000	-1,0000

Figura 45. Clave de números (aciertos). Día 7. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).



Tal y como se refleja más arriba, se detectaron ciertas diferencias entre Carisoprodol y placebo a las 1,5 horas los días 1 y 14 ($p=0,049$, y una tendencia, $p=0,09$ respectivamente). Se detectó un mayor efecto tras la dosis de 700 mg, reduciéndose el número de resultados correctos del test hasta 16,5 de media ($p=0,01$, ANCOVA). Para el MANOVA, se evidenció una tendencia ($p=0,078$) el día 1 y resultados significativos el día 7 ($p<0,0001$).

Tiempo de reacción visual simple

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados para el tiempo de reacción visual simple en segundos tras una dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol y placebo (ver apartado 6.8.4.2).

Tabla 52. Tiempo de reacción visual simple (segundos), día 1.

Tiempo de Reacción (s), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	0,33	0,02	0,00	0,00	0,31	0,33	0,35
0,00	P	0,33	0,03	0,01	0,00	0,29	0,32	0,39
1,50	A	0,34	0,06	0,02	0,00	0,29	0,32	0,52
1,50	P	0,32	0,02	0,00	0,00	0,28	0,33	0,34
5,00	A	0,34	0,04	0,01	0,00	0,29	0,34	0,43
5,00	P	0,32	0,03	0,01	0,00	0,28	0,31	0,38

Figura 46. Tiempo de reacción visual simple (segundos) en el día 1 *versus* tiempo (horas).

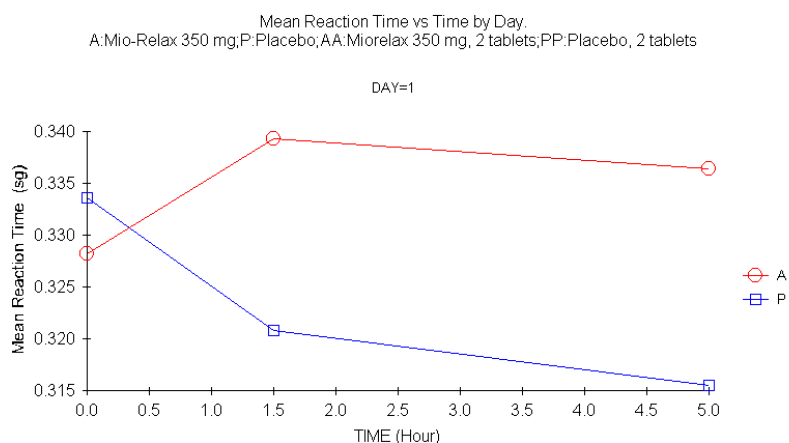


Tabla 53. Tiempo de reacción visual simple (segundos) en el día 14.

Tiempo de Reacción (s) Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	0,33	0,04	0,01	0,00	0,28	0,33	0,41
0,00	P	0,31	0,03	0,01	0,00	0,26	0,31	0,36
1,50	A	0,34	0,05	0,01	0,00	0,29	0,32	0,44
1,50	P	0,32	0,03	0,01	0,00	0,27	0,32	0,37
5,00	A	0,35	0,11	0,03	0,01	0,29	0,31	0,68
5,00	P	0,32	0,05	0,01	0,00	0,27	0,31	0,42

Figura 47. Media para el tiempo de reacción visual simple (segundos) tras dosis múltiples de Carisoprodol y placebo *versus* tiempo (horas)

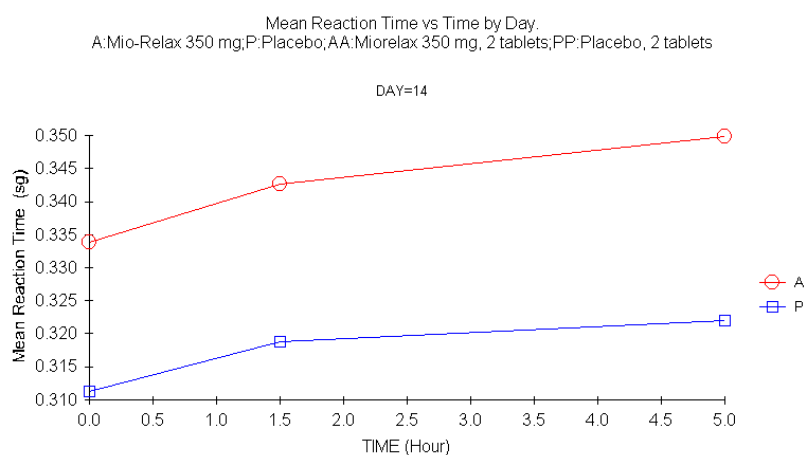


Tabla 54. Resultados para las diferencias respecto a la basal en el tiempo de reacción (segundos) en los días 1 y 14.

Fármaco		Tiempo de Reacción (s) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	Tiempo de Reacción (s) Día 1 Diferencia 5 vs 0	Tiempo de Reacción (s) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	Tiempo de Reacción (s) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	-,012892	-,018185	,007608	,010754
	Desv. típ.	,0230643	,0238022	,0366391	,0413096
	Mediana	-,007000	-,019100	,005900	,000000
A	N	13	13	12	12
	Media	,011115	,008192	,008883	,016058
	Desv. típ.	,0543668	,0379932	,0294313	,0837221
	Mediana	-,001000	-,009500	-,000900	-,006750
Total	N	26	26	25	25
	Media	-,000888	-,004996	,008220	,013300
	Desv. típ.	,0427078	,0338483	,0326901	,0638216
	Mediana	-,005800	-,012200	,005100	-,004000

Figura 48. Tiempo de reacción visual simple (segundos). Días 1 y 14. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).

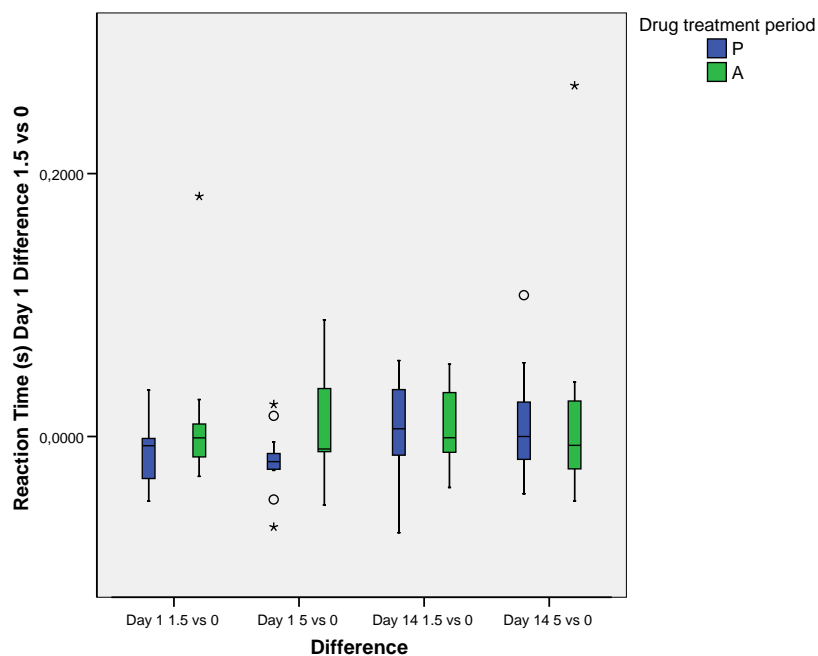


Tabla 55. Resumen de los resultados tras una dosis doble para el tiempo de reacción (segundos).

Tiempo de Reacción (s), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	0,32	0,03	0,01	0,00	0,28	0,32	0,39
0,00	PP	0,33	0,04	0,01	0,00	0,28	0,32	0,43
1,50	AA	0,41	0,10	0,03	0,01	0,31	0,39	0,68
1,50	PP	0,34	0,06	0,02	0,00	0,28	0,32	0,51
5,00	AA	0,33	0,05	0,01	0,00	0,29	0,32	0,47
5,00	PP	0,33	0,03	0,01	0,00	0,26	0,34	0,35

Figura 49. Media del tiempo de reacción (segundos) tras la dosis doble de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (horas).

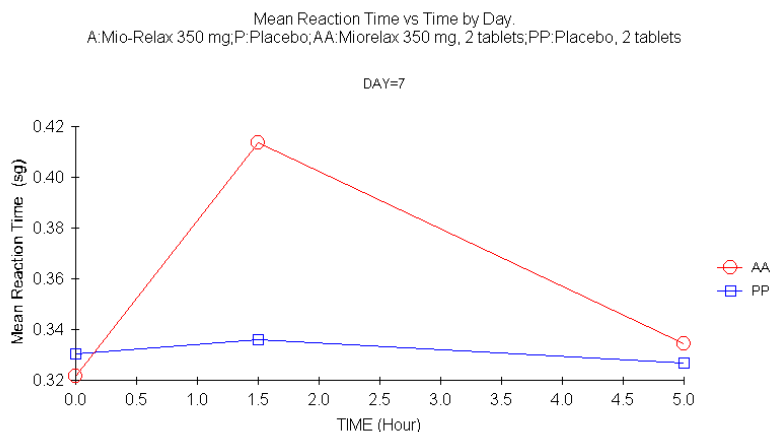
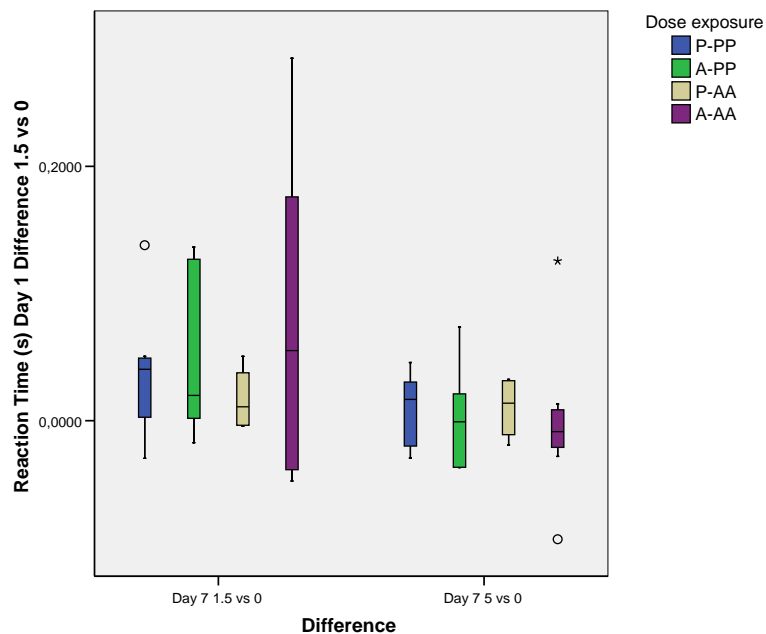


Tabla 56. Resultados para la diferencia respecto a la basal para el tiempo de reacción (segundos) en el día 7 (dosis doble).

Fármaco día 7	Fármaco		Tiempo de Reacción (s) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Tiempo de Reacción (s) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	,0092	-,0051
		Desv. típ.	,07612	,04525
	A	Media	-,0139	-,0004
		N	5	5
		Media	,0004	-,0007
		Desv. típ.	,01516	,02773
	Total	Media	-,0029	,0008
		N	13	13
AA	P	Media	,0058	-,0034
		Desv. típ.	,05896	,03816
		Media	-,0029	,0008
	A	N	5	5
		Media	,0709	,0128
		Desv. típ.	,05711	,04190
	Total	Media	,0506	-,0025
		N	8	8
		Media	,1053	,0128
		Desv. típ.	,08685	,04823
		Media	,0552	-,0012
		N	13	13
		Media	,0921	,0128

Fármaco día 7	Fármaco		Tiempo de Reacción (s) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Tiempo de Reacción (s) Día 7 Diferencia 5 vs 0
Desv. típ.			,07610	,04407
Mediana			,0530	-,0025

Figura 50. Tiempo de reacción visual simple (segundos). Día 7. Diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).



Las diferencias en el tiempo de reacción visual en los días 1 y 14 fueron escasas tras la administración de Carisoprodol. Las diferencias fueron mayores tras la dosis doble, alcanzando 0,1 segundos sobre 0,32 (1,5 horas respecto a la basal). Se evidenció una tendencia ($p=0,06$) en el día 1 (1,5 h), mientras que los resultados tras las dosis dobles fueron estadísticamente significativos ($p=0,006$, ANCOVA). El análisis MANOVA confirma un efecto significativo en el día 7, 1,5 horas ($p=0,007$), y en el día 1, 5 horas ($p=0,044$).

Aritmética. Sumas.

Las siguientes tablas y figuras reflejan los resultados para el tiempo en realizar las sumas (segundos). Ver Apartado 6.8.4.2 y Anexo V.

Tabla 57. Resultados para el tiempo en realizar las sumas (segundos) en el día 1.

Sumas (s), Día 1, n = 13 (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	25,92	9,55	2,65	91,24	17,00	21,00	47,00
0,00	P	24,15	5,24	1,45	27,47	16,00	24,00	34,00
1,50	A	29,77	8,75	2,43	76,53	18,00	28,00	44,00
1,50	P	28,46	9,23	2,56	85,27	17,00	25,00	45,00
5,00	A	28,54	14,93	4,14	222,94	16,00	25,00	70,00
5,00	P	31,23	15,83	4,39	250,69	16,00	24,00	68,00

Figura 51. Media del tiempo empleado en realizar las sumas (segundos) tras una dosis única de Carisoprodol o placebo *versus* tiempo (horas).

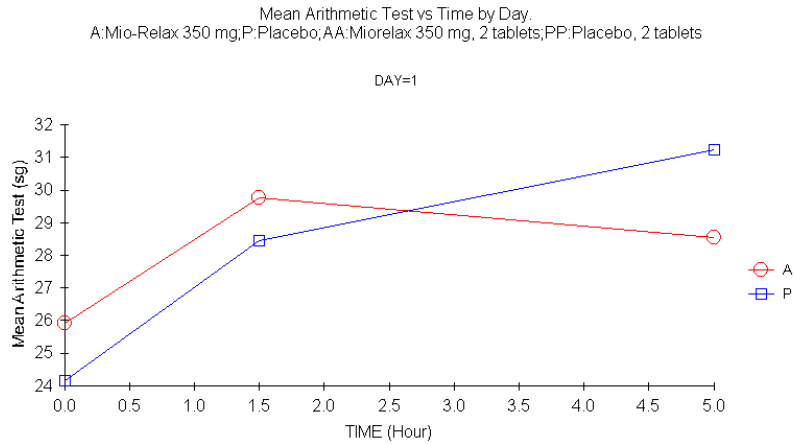


Tabla 58. Resultados para el tiempo en realizar las sumas (segundos) tras dosis múltiples de Carisoprodol y placebo.

Sumas (s), Día 14, n = 12 para Carisoprodol, n =13 para placebo (A = Carisoprodol 350 mg, P = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	A	31,00	8,58	2,48	73,64	19,00	28,50	54,00
0,00	P	28,46	8,31	2,31	69,10	17,00	27,00	48,00
1,50	A	30,50	10,53	3,04	110,82	19,00	27,50	55,00
1,50	P	30,46	14,92	4,14	222,60	17,00	24,00	64,00
5,00	A	27,92	12,65	3,65	159,90	15,00	26,00	54,00
5,00	P	24,23	8,84	2,45	78,19	15,00	22,00	46,00

Figura 52. Media de los resultados para el tiempo en realizar las sumas (segundos), tras dosis múltiples *versus* tiempo (horas).

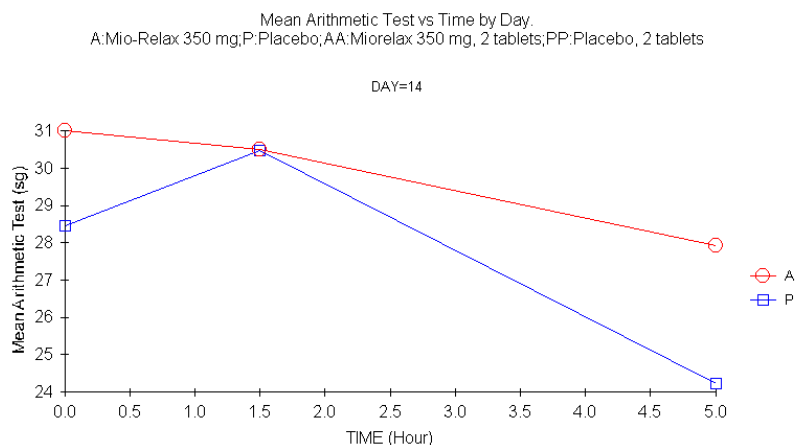


Tabla 59. Diferencias respecto a la basal para el tiempo empleado en realizar las sumas (segundos) los días 1 y 14.

Fármaco		Sumas(s) Día 1 Diferencia 1.5 vs 0	Sumas(s) Día 1 Diferencia 5 vs 0	Sumas(s) Día 14 Diferencia 1.5 vs 0	Sumas(s) Día 14 Diferencia 5 vs 0
P	N	13	13	13	13
	Media	4,3077	7,0769	2,0000	-4,2308
	Desv. típ.	6,10170	12,84823	10,00833	5,73227
	Mediana	3,0000	,0000	1,0000	-5,0000
A	N	13	13	12	12
	Media	3,8462	2,6154	-,5000	-3,0833
	Desv. típ.	5,85728	12,69868	6,11258	9,95863
	Mediana	5,0000	-1,0000	1,0000	-4,0000
Total	N	26	26	25	25
	Media	4,0769	4,8462	,8000	-3,6800
	Desv. típ.	5,86463	12,72067	8,29659	7,88839
	Mediana	4,0000	,0000	1,0000	-4,0000

Figura 53. Sumas (segundos). Día 1 y 14, diferencia respecto a la basal (1,5 y 5 horas).

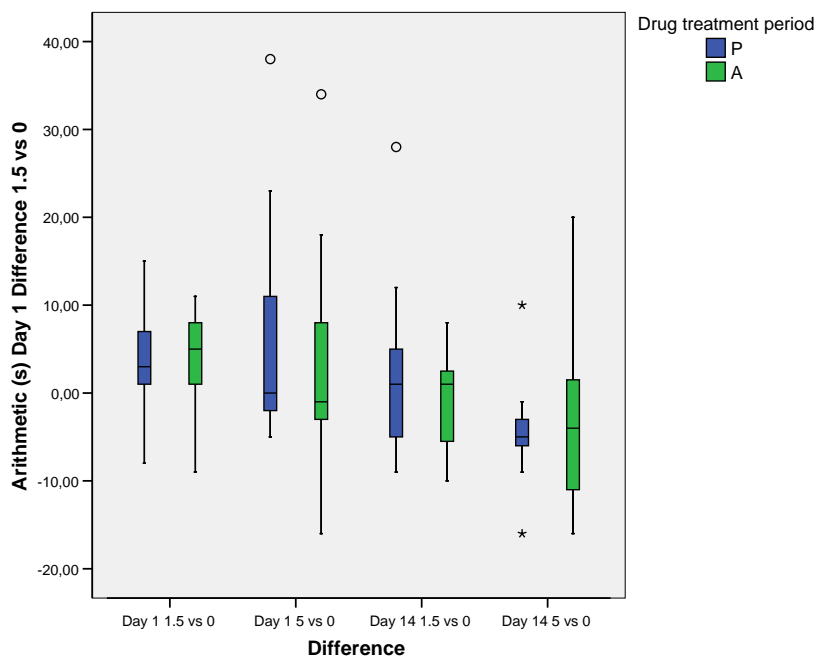


Tabla 60. Resultados para el tiempo empleado en realizar las sumas (segundos) tras dosis dobles de Carisoprodol y placebo (sumas).

Sumas (s), Día 7, n = 13 (AA= Carisoprodol 700 mg, PP = placebo)								
TIEMPO (h)	Medicamento	Media	SD	SE	Varianza	Min	Mediana	Max
0,00	AA	29,46	15,64	4,34	244,60	17,00	27,00	78,00
0,00	PP	31,46	12,10	3,36	146,44	17,00	28,00	60,00
1,50	AA	28,77	14,82	4,11	219,69	18,00	23,00	67,00
1,50	PP	24,38	6,79	1,88	46,09	17,00	23,00	40,00
5,00	AA	26,62	7,83	2,17	61,26	18,00	24,00	46,00
5,00	PP	28,31	9,72	2,69	94,40	16,00	26,00	54,00

Figura 54. Media del tiempo empleado en realizar las sumas (segundos) en el día 7 tras una dosis doble *versus* tiempo (horas).

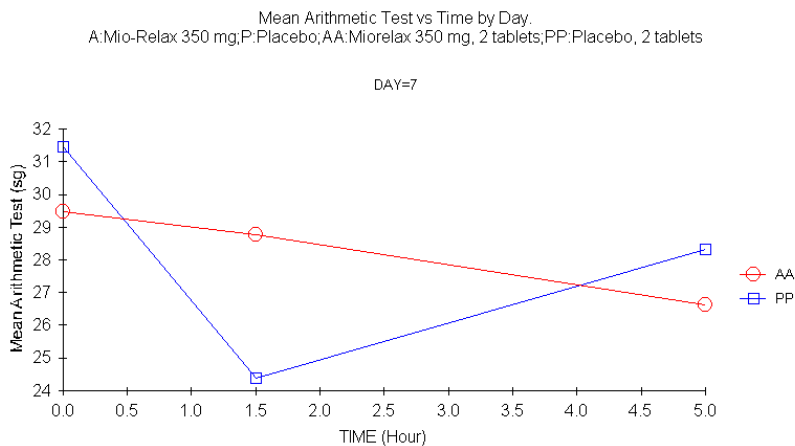
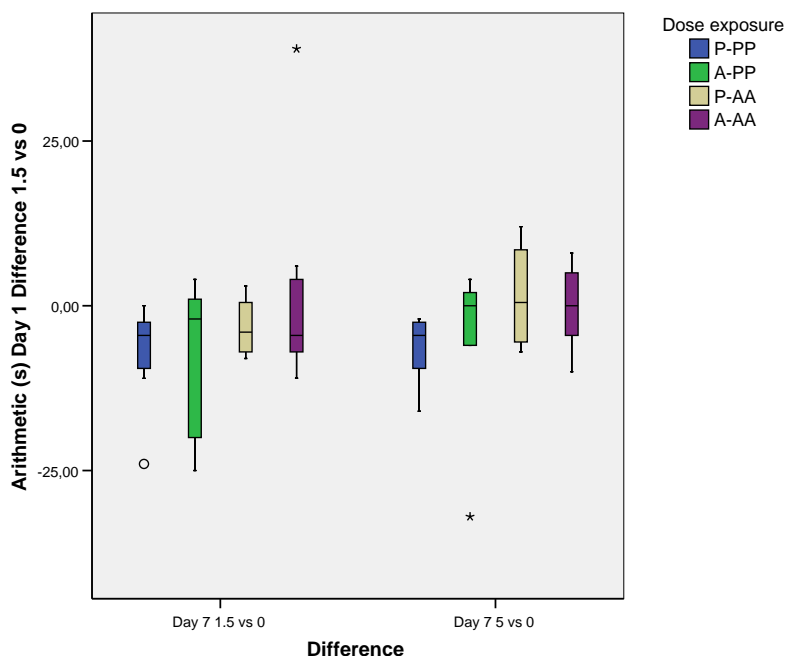


Tabla 61. Diferencias frente a la basal en el tiempo empleado en las sumas (segundos), D7.

Fármaco día 7	Fármaco		Sumas(s) Día 7 Diferencia 1.5 vs 0	Sumas(s) Día 7 Diferencia 5 vs 0
PP	P	N	8	8
		Media	-7,3750	-4,1250
		Desv. típ.	8,63444	7,64269
		Mediana	-6,0000	-4,5000
	A	N	5	5
		Media	-6,6000	-1,6000
		Desv. típ.	8,17313	4,97996
	Total	Mediana	-4,0000	-1,0000
		N	13	13
		Media	-7,0769	-3,1538
		Desv. típ.	8,11851	6,63132
		Mediana	-5,0000	-4,0000
AA	P	N	5	5
		Media	-4,8000	-3,6000
		Desv. típ.	11,94571	16,87602
		Mediana	,0000	2,0000
	A	N	8	8
		Media	1,8750	-2,3750
		Desv. típ.	15,35706	5,31675
	Total	Mediana	-3,5000	-3,5000
		N	13	13
		Media	-,6923	-2,8462
		Desv. típ.	14,02013	10,57392
		Mediana	-3,0000	-3,0000

Figura 55. Sumas (segundos). Aritmética. Día 7. Diferencias con respecto a la basal (1,5 y 5 horas).



No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el test aritmético. Se analizó también el número de errores, mostrándose una tendencia respecto a la basal para el día 7, 1,5 horas ($p=0,054$; MANOVA).

7.5.3.2. Dosis, concentración y relación con la respuesta

Uno de los propósitos del ensayo fue estudiar las distintas exposiciones presentadas tras distintas dosis: única, múltiples y doble para intentar inferir la posible relación de los efectos con el fármaco original o su metabolito.

Los resultados de las concentraciones tras las distintas dosis y la relación de estas con las respuestas se muestran en los apartados previos. Se han podido evidenciar algunos efectos dosis dependiente fundamentalmente sobre la fuerza muscular, la actividad central (somnolencia) y la tolerabilidad (test de actividad psicomotora). Los hallazgos relacionados con estos dos últimos aparecen generalmente 1,5 h tras la exposición y no a las 5 horas, y son más pronunciados cuanto mayor es la exposición.

Teniendo en cuenta los hallazgos sobre la cinética de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato, puede asumirse que los efectos son producidos por el fármaco origina (T_{max} aproximada 1,5h) más que por el Meprobamato (T_{max} de 4 a 6 horas).

7.5.3.3 Abstinencia

Variable		Resultado	Medicamento		Total
			Activo	Placebo	
A. Interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos		No	0	0	0
		Sí	39	39	78
		N.A.	0	0	0
B. Dos (o más) de los siguientes signos, que aparecen entre algunas horas o días después del criterio A		No	39	39	78
		Sí	0	0	0
		N.A.	0	0	0
1.	Hiperactividad autonómica	0	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	78
2.	Aumento de temblor de manos	0	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	78
3.	Insomnio	0	0	0	0
		Sí	1	0	1
		N.A.	38	39	77
4.	Nauseas o vómitos	0	0	0	0
		Sí	1	0	1
		N.A.	38	39	77
5.	Alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones	0	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	39
6.	Agitación psicomotora	0	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	39
7.	Ansiedad	0	0	0	0
		Sí	2	1	3
		N.A.	37	38	75
8.	Crisis comiciales de gran mal (crisis epilépticas)	0	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	78
C. Los síntomas del criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo		No	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	78
D. Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental		No	0	0	0
		Sí	0	0	0
		N.A.	39	39	39

En resumen, ningún sujeto cumplió los criterios de dependencia del DSM-IV (Criterios B-dos o

más de los síntomas especificados tras el criterio A), aunque 4 síntomas se registraron tras el tratamiento activo (1 insomnio, 1 náusea y vómitos, 2 ansiedad) frente a un síntoma tras el tratamiento con placebo (1 ansiedad).

7.5.3.4. Acontecimientos adversos

Se registraron 58 acontecimientos adversos, 28 de ellos tras el tratamiento activo y el resto tras placebo o durante el periodo de lavado. De los 31 acontecimientos adversos posible, probable o definitivamente relacionados con el tratamiento 22 ocurrieron tras la administración de Carisoprodol (13 eventos de somnolencia, 3 cefaleas, 2 ansiedad transitoria, 1 insomnio, 1 náuseas, 1 hipo, 1 mareo), y 9 tras placebo (2 eventos de somnolencia, 4 cefaleas, 1 diarrea, 1 dolor abdominal, 1 eritema). No se registró ningún acontecimiento adverso grave y todos fueron transitorios. El resumen detallado de los efectos adversos se muestra en el anexo VIII.

En cuanto al acontecimiento adverso más frecuente, somnolencia, sucedió en 7 sujetos tras el tratamiento con Carisoprodol, 1 tras placebo y 1 tras ambos, y no apareció en 4 sujetos.

Se detectaron ciertos aumentos o descensos de parámetros bioquímicos, recuentos hematológicos o sedimentos, aunque no se detectaron síntomas en ningún caso y fueron considerados clínicamente no relevantes.

No se detectaron problemas en cuanto a la seguridad.

8 DISCUSIÓN

Los problemas de seguridad generados a raíz de las publicaciones en la literatura de casos de abuso y dependencia de Carisoprodol (Sikdar et al., 1993; Littrel et al., 1993; Waldman, 1994; Logan et al., 2000; Bailey y Briggs, 2002; Boothby et al., 2003; Reeves et al., 2004; Toth y Urtis, 2004; Owens et al., 2007); en población generalmente con antecedentes personales de drogadicción, junto con la publicación de datos procedentes de la Agencia Noruega de Prescripción que detectaban un uso de Carisoprodol a dosis mayores de las recomendadas y en combinación con benzodiacepinas y opioides (Bramness et al., 2007) y del sistema público de EE.UU. que monitoriza las visitas a los Servicios de Urgencias relacionados con las drogas (*Drug Abuse Warning Network Series*, 2003), que había a su vez detectado un aumento en el número de ingresos en Urgencias en los que estaba involucrado Carisoprodol; provocaron revisiones por parte de la Agencia Noruega del Medicamento y, tras esta de la EMA, del beneficio-riesgo de Carisoprodol. Estas revisiones concluyeron con la recomendación de la suspensión de la autorización de comercialización por parte del CHMP y la posterior retirada en los países europeos en 2007 (EMA, 2007).

En otros países la situación es diferente. En EE.UU. y Canadá, Carisoprodol sigue estando comercializado aunque en el primero es una sustancia controlada (nivel IV de los V existentes mediante la *Controlled Substances Act* (*Drug Enforcement Administration*, 2011)).

La alerta noruega inicial había generado ciertos interrogantes, pues a las dudas sobre su seguridad se añadía el hecho de que se trataba de un fármaco comercializado desde 1959, pero sobre el que no había consenso en cuanto a su mecanismo de acción (al igual que sobre el resto

de medicamentos de su grupo). Estos fármacos parecen producir su efecto en ratas inhibiendo la actividad interneuronal y bloqueando las neuronas polisinápticas de la médula espinal y formación reticular descendente, mientras que en humanos se describen como sedantes centrales pese a la ausencia de evidencias directas en la literatura en este sentido (Elenbass et al., 1980; Waldman, 1994; Boothby et al., 2003; Littrell et al., 2005a; Sweetman, 2005).

La revisión realizada para intentar obtener cierta evidencia sobre su mecanismo de acción reveló que tampoco hay acuerdo en la literatura sobre los métodos adecuados para evaluar los efectos de los relajantes musculares de acción central, ya que escasa atención se ha prestado desde el punto de vista farmacológico desde las autoridades regulatorias a este grupo de fármacos. Ninguno de los fármacos autorizados o de los actualmente en uso había superado, como era habitual en la época en la que fueron comercializados, revisiones sobre su mecanismo de acción, eficacia y seguridad adecuadas a los estándares actuales, y generó la duda sobre cuáles serían los métodos no invasivos más adecuados para evaluar el mecanismo de acción de los sedantes centrales.

En el caso concreto de Carisoprodol, además había incertidumbre sobre si este tenía un efecto directo en sí mismo o si su efecto y efectos adversos estaban mediados por Meprobamato, su principal metabolito activo (Littrel et al., 1993; Bramness et al., 2004); y su farmacocinética no había sido adecuadamente caracterizada pues sólo existían estudios con dosis únicas (Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996).

Consideramos que la cuestión es de gran interés no sólo porque Carisoprodol continúa comercializado en distintos países, de hecho recientemente ha sido autorizada en EE.UU. una nueva presentación de 250 mg (Medpointe Pharmaceuticals, 2007; FDA, 2009); sino porque además en España existen distintos relajantes musculares de acción central actualmente comercializados cuyo mecanismo de acción no ha sido adecuadamente caracterizado y nuestro modelo de evaluación farmacocinético y farmacodinámico podría resultar de utilidad para la valoración de fármacos de mecanismo similar.

Así pues, diseñamos un ensayo clínico cruzado, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, para estudiar la farmacocinética tras dosis únicas, múltiples y dobles, en condiciones recomendadas de uso. Además, el estudio tenía como finalidad estudiar los efectos centrales y musculares directos de Carisoprodol, así como la capacidad del fármaco de inhibir la actividad psicomotora, para intentar correlacionar todos estos efectos con Carisoprodol o con su metabolito Meprobamato. Por último, se estudió la seguridad del fármaco y la capacidad de producir síntomas de abstinencia bajo condiciones de uso recomendadas y en condiciones controladas.

El estudio fue doble ciego controlado con placebo para limitar los sesgos en la conducta y la interpretación de los resultados farmacodinámicos, presumiblemente muy sensibles a la identificación del tratamiento tanto para el sujeto como para el investigador. Además, el diseño cruzado del estudio reducía la variabilidad interindividual permitiéndonos disminuir de forma considerable el tamaño del estudio, lo cual permitió optimizar recursos y exponer a un menor número de sujetos a un tratamiento sin finalidad terapéutica y con unos efectos adversos no

despreciables.

Así pues, el tamaño muestral se determinó teniendo en cuenta que se trataba de un estudio exploratorio con finalidad esencialmente descriptiva. Teniendo en cuenta el objetivo primario del estudio, se seleccionó el menor tamaño muestral que permitiese describir la farmacocinética de Carisoprodol y su metabolito. Se tomó como referencia el tamaño muestral empleado en los ensayos de farmacocinética (EMA, 2001; EMA, 2010). El mínimo tamaño habitualmente admitido para esta finalidad es de 12 sujetos, por lo que, en previsión de posibles abandonos y teniendo en consideración el número de secuencias de tratamiento, se eligió una muestra de 14 voluntarios sanos de ambos sexos, intentando que el número de voluntarios por sexo fuese equilibrado, para tratar de obtener al menos 12 evaluables.

Consideramos que la población de voluntarios sanos era la más adecuada para que pudiese cumplirse el objetivo primario del estudio (valoración farmacocinética tras dosis únicas y repetidas), ya que esta población facilita la minimización de la variabilidad de las características cinéticas entre los sujetos y evita las interacciones fisiológicas y farmacológicas propias del individuo enfermo. Además, posibilitaba la detección de diferencias entre las condiciones de administración (EMA, 1998; EMA, 2010); al tiempo que permitía la valoración de los elementos farmacodinámicos en una población homogénea, con escasas probabilidades de exposición previa y habituación a fármacos de similares características. Otras medidas para minimizar la variabilidad en el metabolismo-eliminación fueron la exclusión de los sujetos fumadores y la de aquellos sujetos que hubiesen tomado medicación durante las dos semanas previas a iniciar el estudio.

Así pues, la farmacocinética de Carisoprodol y su metabolito Meprobamato se estudió tras una dosis única y tras dosis múltiples (14 días de tratamiento), en dosis ascendente con el fin de mejorar la tolerabilidad. Los tiempos de muestreo fueron adecuados. En los días en los que se efectuaron las determinaciones farmacocinéticas se realizaron también determinaciones farmacodinámicas. Se emplearon las pautas recomendadas en aquel momento (350 y 700 mg/8 horas) (Littrell et al., 1993; Waldman, 1994; *Drug Enforcement Administration*, 2011). Se emplearon dosis submáximas de inicio con el fin de mejorar la tolerabilidad y preservar el ciego. La duración del tratamiento no fue superior a la autorizada en la ficha técnica del producto; ya que se recomiendan ciclos de tratamiento de duración inferior a dos o tres semanas puesto que no se ha demostrado eficacia a largo plazo y puede desarrollarse tolerancia (Sweetman, 2005; *Drug Enforcement Administration*, 2011).

Con el fin de optimizar las posibilidades de obtener información con el fármaco, algunos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos se recogieron el día 7 tras la administración de una dosis doble de medicación o placebo (randomización independiente de la aleatorización de la secuencia para evitar que se desvelase el ciego). Para el análisis del día 7 se seleccionaron 4 niveles de dosis-exposición, teniendo en cuenta el tratamiento previo recibido y el tratamiento del día 7. Los niveles de dosis fueron P-PP, A-PP, P-AA, A-AA.

Las determinaciones basales de Carisoprodol en cada periodo fueron no cuantificables, confirmando que el periodo de lavado superior a 14 días fue el adecuado, excediendo ampliamente el periodo recomendado de 5 semividas para evitar efecto de arrastre entre periodos (EMA, 2010).

El estudio permitió, por tanto, describir adecuadamente los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol y Meprobamato tras una dosis de 350 mg, tras 14 días de tratamiento en pauta ascendente hasta una dosis máxima de 350 mg/8 horas y tras una dosis de 700 mg.

Los parámetros farmacocinéticos tras la dosis única de 350 mg fueron similares a los previamente descritos (Olsen et al., 1994; Dalen et al., 1996; Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005; FDA, 2009; Simon et al., 2010).

La farmacocinética de Carisoprodol tras dosis múltiples no había sido caracterizada con anterioridad en la literatura. En nuestro estudio, no se evidenció acumulación de Carisoprodol durante los 14 días de tratamiento; sin embargo sí se detectaron concentraciones basales de Meprobamato en el día 14 junto con mayores niveles de C_{max} y AUC del metabolito; aunque los valores de T_{1/2} fueron similares en los días 1 y 14.

Dos de trece de los sujetos del estudio (15 %) fueron clasificados fenotípicamente como metabolizadores lentos para sustratos del CYP2C19. Este porcentaje es mayor de lo esperado para la población blanca española 2-5 % (Bosó et al., 2014; Alonso-Navarro et al. 2006), si bien esta diferencia es justificable debido al tamaño muestral del estudio.

La C_{max} y AUC de Carisoprodol de los metabolizadores lentos fue claramente mayor que las de los metabolizadores rápidos; mientras que la C_{max} y AUC de Meprobamato fue mayor para los metabolizadores rápidos en comparación con los lentos. Estos hallazgos confirman que CYP2C19 es el isoenzima fundamental para el metabolismo de Carisoprodol (Dalen et al.,

1996, Bramness et al., 2005; Tse et al., 2014), aunque la trascendencia clínica de estos hallazgos es incierta pues no se han detectado diferencias en las mutaciones genéticas de CYP2C19 en pacientes fallecidos en accidentes de tráfico frente a un grupo control (Høiseth et al., 2012).

En cuanto a la farmacodinamia, se seleccionaron distintos parámetros con el fin de estimar la actividad, tolerabilidad y la capacidad de Carisoprodol de producir síntomas de abstinencia. Puesto que no existe en la literatura consenso sobre cuáles son los métodos adecuados para evaluar la acción de los relajantes musculares, se exploraron parámetros de acción central y parámetros musculares. Todas las variables farmacodinámicas fueron evaluadas por el mismo investigador para evitar la variabilidad inter-observador. El electromiograma fue también realizado por un único neurofisiólogo clínico.

Uno de los objetivos fundamentales de este estudio era investigar si se producía un efecto directo sobre el músculo determinando el potencial de acción y la incidencia de fatiga sobre el músculo frontal. Esta y otras técnicas similares habían sido descritas en la literatura para afloqualona, un relajante muscular central distinto (Girre et al., 1999), o para distintas sustancias como el metocarbamol, propofol, etomidato o midazolam (Boakes et al., 1998, Ortiz-Gómez, 2000).

No evidenciamos un descenso en la amplitud del potencial de acción tras una dosis única, múltiple o doble de Carisoprodol comparada con placebo. Sin embargo, sí se detectó una tendencia en la aparición de fatiga del potencial de acción tras estímulos repetitivos 5 horas tras

la dosis de 700 mg del fármaco comparada con placebo ($p=0,09$).

En resumen, no hubo evidencia directa de relajación muscular en nuestro estudio aunque teniendo en cuenta la ausencia de validación de la técnica, el hecho de que de acuerdo con nuestra revisión era la primera vez que se empleaban técnicas electromiográficas para intentar evidenciar los efectos de Carisoprodol y el escaso tamaño muestral de nuestra investigación, deberían realizarse estudios adicionales antes de concluir sobre los efectos de Carisoprodol y otros relajantes musculares en los parámetros electromiográficos. Asimismo, sería interesante comparar los grupos tras una dosis doble de Carisoprodol teniendo en cuenta el tratamiento previo recibido, aunque para nuestro estudio el tamaño muestral resulta insuficiente.

Para intentar estimar el efecto de Carisoprodol sobre la fuerza muscular se empleó la fuerza de agarre. Esta técnica se emplea en biomedicina en distintas circunstancias, si bien aún existe controversia sobre su significado. En preclínica se emplea habitualmente para inferir relajación de sedantes centrales (Simiand et al., 1989; Nevins et al., 1992; Souri et al., 1999; Yang et al., 2004; Bach-Rojecky y Samarzija, 2005) aunque se ha empleado también como marcador de neurotoxicidad (United States Environmental Protection Agency, 1998; Maurissen et al., 2003; Alkharajy et al., 2004; Zadrozniak et al., 2009). En ensayos clínicos sin embargo, la fuerza de agarre de la mano se ha utilizado para medir la función muscular y la fuerza tras la administración de agentes curarizantes durante la anestesia (O'Connor et al., 1988; Alkharajy et al., 2004).

En nuestro estudio intentamos correlacionar la relajación muscular con la fuerza de agarre

(fuerza muscular máxima) determinada mediante dinamometría, ya que es aún hoy la técnica de referencia (Chang et al., 2015; Hogrel, 2015; Mainous et al, 2015; Peterson y Krishnan, 2015). Se trata de una técnica sencilla, reproducible (Abernethy et al., 1995; Gleeson y Mercer, 1996; Hillman et al., 2004); que presenta una excelente consistencia intra e inter-observador (0,9 y 0,8 respectivamente para distintas técnicas (Kim y Lee, 2015), y se han publicado recomendaciones estándar para realizar la prueba (Hillman et al., 2005).

En nuestro estudio se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que recibieron Carisoprodol o placebo 1,5 horas tras la administración del fármaco en el día 7 para la mano izquierda y en el día 1 y 7 para la mano derecha. De forma llamativa, se produjo un empeoramiento en la ejecución de la técnica con un descenso en ambos grupos de tratamiento a lo largo del día, en probable relación con un descenso en la motivación de los sujetos. Se trata de la primera vez que se intenta emplear la fuerza de agarre en humanos para inferir relajación tal y como sucede habitualmente en preclínica. Este test, tal y como se evidenció en nuestro estudio, parece exquisitamente sensible al interés del sujeto por la prueba en contraposición a lo que ocurre a nivel preclínico ya que en animales la fuerza de la pata que se evalúa constituye su único punto de agarre. Posiblemente deban desarrollarse técnicas adicionales para intentar minimizar el efecto de la motivación. Además, es posible que los resultados hubieran debido estratificarse por edad, sexo y mano dominante si el tamaño muestral lo hubiese permitido (Luna-Heredia et al., 2004).

Puesto que los relajantes musculares parecen ejercer su acción mediante sedación intentamos explorar la farmacodinamia de Carisoprodol midiendo la somnolencia subjetiva determinada por el sujeto y el investigador. La SSS y la escala analógica visual de 100 mm se encuentran

validadas para la determinación de sedación (Parrott et al., 1980; Frattola et al., 1990; O'Neill et al., 2000; Micallef et al., 2001; Richardson et al., 2002; Arnedt et al., 2005; Lucchesi et al., 2005).

De forma general, la somnolencia se evidenció 1,5 horas tras dosis única, múltiple y doble de Carisoprodol; retornando a sus niveles basales 5 horas postdosis. Se obtuvieron resultados similares para las dosis de 350 y 700 mg, si bien la magnitud del aumento de la somnolencia fue mayor tras la dosis de 700 mg. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la diferencia frente a la basal a las 1,5 horas (coincidiendo con la C_{max} de Carisoprodol), pero no 3,5 horas más tarde (coincidiendo con la C_{max} de Meprobamato). Estos datos parecen confirmar que Carisoprodol ejerce un efecto en sí mismo, en lugar de encontrarse mediado exclusivamente por Meprobamato.

Tal y como anticipábamos, debido a la naturaleza de las escalas, la escala continua VAS, fue más sensible a los cambios en la somnolencia en términos de cambio respecto a la basal que la escala discreta SSS, aunque mediante ambas se detectaron diferencias estadísticamente significativas 1,5 horas tras la administración del fármaco.

Además, las escalas que evaluaban la somnolencia por el propio sujeto parecen haber sido más sensibles que las administradas por el investigador, probablemente confirmando la necesidad de incorporar determinaciones subjetivas en los ensayos clínicos. Pese a ello, las evaluaciones del investigador fueron razonablemente sensibles. Sin embargo, la relevancia clínica de los hallazgos no está tan clara ya que pese a que la interpretación de aumentos o disminuciones en

la escala VAS para somnolencia no está clara; algunos autores y de acuerdo con la definición de la Sociedad Americana del Dolor y el Colegio de Médicos Americano señalan que tan sólo modificaciones mayores de 10 mm en escalas analógico visuales o al menos diferencias de 10 puntos respecto a placebo pueden considerarse clínicamente relevantes, siendo el efecto moderado cuando la diferencia es de 10-20 puntos, y grande cuando es mayor de 20 puntos (Chou et al., 2007; Nekolaichuk et al., 1999; Giraudeau et al., 2004; Tubach et al., 2005).

En este sentido, los test empleados para evaluar la capacidad psicomotora han sido usados tradicionalmente en ensayos clínicos con fármacos sedantes (Raffel et al., 1969; Roache y Griffiths, 1987; Girre et al., 1991a; Girre et al., 1991b; Waterloo, 1997; Wetherell, 1997; Hemmeter et al., 2000; Lucchesi et al., 2003; Zacny y Gutierrez, 2003; Erman et al., 2004; Zammit et al., 2004; Lucchesi et al., 2005). No pudimos evitar completamente el efecto de aprendizaje, pese a las sesiones de entrenamiento, lo cual constituye una de las mayores limitaciones de la evaluación farmacodinámica del estudio. En nuestro ensayo todos los sujetos recibieron la misma cantidad de entrenamiento. Es posible que si hubiésemos adaptado las sesiones de ensayo a las diferentes velocidades de aprendizaje de cada voluntario hubiésemos podido obtener un aprendizaje y unas determinaciones basales uniformes y el efecto de aprendizaje se hubiese diluído (Waterloo, 1997; Wetherell, 1997).

Sin embargo, y pese a este efecto, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo necesario para realizar el test de Cancelación 1,5 horas tras la administración del fármaco y en el número de respuestas correctas mediante el DSST 1,5 horas tras la administración de dosis únicas, múltiples y de forma más pronunciada, dosis dobles de Carisoprodol.

Además, se detectaron diferencias de 0,1 segundos en mediciones basales de 0,3 segundos para el tiempo de reacción visual simple tras dosis únicas y múltiples de Carisoprodol. Pese a que tan sólo las diferencias fuesen estadísticamente significativas 1,5 horas tras una dosis doble, el resto puede considerarse clínicamente relevantes.

No se detectaron diferencias entre los sujetos que recibían Carisoprodol o placebo en el tiempo que los sujetos precisaban para realizar sumas simples, aunque se evidenció cierta tendencia hacia la significación estadística tras una dosis doble en el número de respuestas incorrectas a las 1,5 horas.

De forma global, el efecto de Carisoprodol sobre las escalas validadas que determinan los efectos sobre la actividad psicomotora fue variable. La mayoría detectaron un efecto limitado a las 1,5 horas, fundamentalmente para la dosis doble. De nuevo, los datos parecen confirmar un efecto directo de Carisoprodol más que un efecto mediado por Meprobamato. Teniendo en cuenta el efecto sobre el tiempo de reacción visual simple, sobre el test de Cancelación y sobre el DSST, un efecto clínicamente relevante en la ejecución de tareas complejas en la vida real, no puede excluirse. Sin embargo, es interesante y tranquilizador desde el punto de vista clínico que incluso en ausencia de modificaciones mayores en la actividad psicomotora, los sujetos no infraestimasen el grado de sedación producido.

En nuestro estudio no detectamos la aparición de tolerancia a los efectos de Carisoprodol, ya se tratase de tolerancia a la sedación o al efecto sobre la actividad psicomotora. Este efecto no se

ha caracterizado en estudios en condiciones de uso recomendado en humanos pero sí se ha detectado una clara tolerancia a la incoordinación motora producida en ratones con pautas equivalentes a las recomendadas (Gatch et al., 2012). Este efecto podría haberse visto matizado en nuestro estudio por el aumento progresivo de dosis, que fue incluido para mejorar la tolerabilidad del tratamiento.

Una limitación de este estudio podría ser que las grandes diferencias interindividuales en los efectos podrían dificultar la obtención de resultados. Este efecto sólo puede atribuirse a las variaciones de las concentraciones sanguíneas del fármaco en cierta medida. El único estudio en el que se ha intentado caracterizar los efectos subjetivos y psicomotores tras la administración de Carisoprodol en voluntarios sanos, fue realizado con posterioridad al nuestro y muestra, con un panel de test en parte superponible al empleado por nosotros, unos resultados similares, es decir un descenso en la capacidad psicomotora 1 y 2 horas tras la administración del fármaco (Zacny et al., 2011).

Podría además cuestionarse la elección de la dosis, que podría considerarse demasiado baja para la batería de test empleados. Sin embargo, la inclusión de la dosis de 700 mg hace que esta hipótesis sea improbable, ya que es una dosis elevada, la mayor de las recomendadas, y fue suficiente para detectar cambios en los test de actividad psicomotora.

Otra posible limitación del estudio para la extrapolación de los datos a la población es que no se incluyesen sujetos de edad avanzada. Es esta población en la que la aparición de sedación y alteración de la actividad psicomotora es más probable y más peligrosa (Spence et al., 2013).

Por otra parte, los sujetos de nuestra muestra eran jóvenes y no familiarizados con los efectos de los depresores del SNC, y eran presumiblemente por lo tanto más sensibles a sus efectos.

En cuanto a la tolerancia del tratamiento, los criterios diagnósticos para detección de abstinencia para sedantes, hipnóticos o ansiolíticos son ítems comúnmente utilizados en la práctica clínica diaria. No se detectaron síntomas de abstinencia tras la administración en condiciones recomendadas de uso, y ningún sujeto cumplió los criterios de dependencia de acuerdo con el DSM-IV. Estos datos son concordantes con los casos publicados, que sugieren que la dependencia aparece tras el consumo de Carisoprodol durante 3 meses a un año, normalmente en pacientes con antecedentes personales de abuso de sustancias y dosis hasta 10 veces las recomendadas (Littrell et al., 1993; Sikdar et al., 1993; Waldman, 1994; Reeves et al., 2004; Toth y Urtis, 2004; Eleid, 2010; Fass, 2010). Cabe destacar que las estrategias más frecuentes para evaluar la capacidad de una droga para producir trastornos de abuso, incluye la medición de efectos como el gusto por la misma, la euforia y la excitación; junto con parámetros objetivos como la capacidad de inhibir la actividad psicomotora (Zacny et al., 2011). Tal y como se mencionaba en párrafos anteriores, los efectos sobre la actividad psicomotora fueron menores de los esperados, si bien el estudio de la propensión al abuso del fármaco estaban fuera del ámbito objeto del estudio. Además las condiciones controladas de un ensayo clínico no son representativas de las situaciones en las cuales las conductas de dependencia tienden a producirse. Sin embargo, las condiciones del estudio sí son comparables a las situaciones clínicas bajo supervisión médica estricta, y en esta situación, junto con el efecto limitado de sobre las capacidades psicomotoras y la ausencia de signos de dependencia bajo las recomendaciones de uso autorizado en cuanto a dosis y duración del tratamiento, el riesgo de dependencia es probablemente bajo.

Por lo demás, el tratamiento fue bien tolerado. En cuanto al acontecimiento adverso más frecuente y esperado, somnolencia, sucedió en 7 sujetos tras el tratamiento con Carisoprodol, 1 tras placebo y 1 tras ambos, y no apareció en 4 sujetos. No se detectó un aumento en la incidencia o intensidad de efectos adversos en los metabolizadores lentos de sustratos de CYP2C19.

9 CONCLUSIONES

1. El estudio ha permitido caracterizar los parámetros farmacocinéticos de Carisoprodol y Meprobamato tras una dosis de 350 mg, tras 14 días de tratamiento en pauta ascendente hasta una dosis máxima de 350 mg/8 horas.
2. No se evidenció acumulación de Carisoprodol durante los 14 días de tratamiento; sin embargo sí se detectaron concentraciones basales de Meprobamato en el día 14 y mayores niveles de Cmax y AUC.
3. Los metabolizadores lentos para CYP2C19 muestran una Cmax y AUC de Carisoprodol claramente mayor que los metabolizadores rápidos, mientras que la Cmax y AUC de Meprobamato fueron menor. CYP2C19 es la isoenzima fundamental para el metabolismo de Carisoprodol.
4. No pudimos evidenciar un efecto relajante directo sobre el músculo mediante los diferentes parámetros estudiados de electromiograma.
5. En cuanto a la dinamometría, tampoco se pudo evidenciar un efecto claro, y el método es altamente dependiente de la motivación del sujeto.
6. La batería de test utilizados para evaluar la sedación y la capacidad para inhibir la actividad psicomotora fueron sensibles para estimar los efectos de Carisoprodol. Las

escalas para evaluar la sedación son más sensibles cuando son autoadministradas.

7. Se evidencia un efecto sedante significativo de Carisoprodol. El patrón de los efectos centrales y sobre actividad psicomotora, más evidente tras dosis dobles y a las 1,5 horas de administración sugiere un mecanismo de acción central mediado por Carisoprodol y no por Meprobamato.
8. No se detectaron síntomas o signos de dependencia en nuestro estudio. No obstante los clínicos deberían ser conscientes del riesgo de dependencia del fármaco tras tratamientos de larga duración.
9. Se ha puesto a prueba una batería de métodos cinéticos y dinámicos que podrían ser empleados en la valoración de otros relajantes musculares de acción central.

10. BIBLIOGRAFÍA

Abernethy P, Wilson G, Logan P. Strength and power assessment. Issues, controversies and challenges. *Sports Med.* 1995;19(6):401-17.

Alkhazrajy W, Khorasane AD, Russell WJ. Muscle weakness after muscle relaxants: an audit of clinical practice. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(2):256-9.

Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, García-Agúndez JA. [The role of CYP2C19 polymorphism in the development of adverse effects to drugs and the risk for diseases]. *Med Clin (Barc).* 2006;13:126(18):697-706.

Armengol C. Developmental and Cross-Cultural Issues in the Assessment of Attention and Executive Functions. First International Congress on Neuropsychology in Internet. [Internet] 1999. . [último acceso octubre 2015]. Disponible en:
<http://uninet.edu/union99/congress/confs/mis/01>

Arnedt JT, Owens J, Crouch M, Stahl J, Carskadon MA. Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. *JAMA.* 2005;7;294(9):1025-33.

Bach-Rojecky L, Samarzija I. Influence of ethanol on the myorelaxant effect of diazepam in rats. *Acta Pharm.* 2005;55(1):115-22.

Badley EM, Rasooly I, Webster GK. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. *Journal of Rheumatology* 1994;21:505-14.

Bailey DN, Briggs JR. Carisoprodol: an unrecognized drug of abuse. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(3):396-400.

Beaumont M, Batejat D, Pierard C, Coste O, Doireau P, Van Beers P et al. Slow release caffeine and prolonged (64-h) continuous wakefulness: effects on vigilance and cognitive performance. *J Sleep Res.* 2001;10(4):265-76.

Boakes J, Peach JP, McGill SM. Does methocarbamol affect fatiga markers in the low-back electromyogram? *J Electromyogr Kinesiol.* 1998;8(6):423-7.

Bond AJ, Lader MH. Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacologia*, 1972;25:17-132

Boothby L, Doering P, Hatton R. Carisoprodol: A marginally effective skeletal muscle relaxant with serious abuse potential. *Hospital Pharmacy.* 2003;38: 337-345.

Bosó V, Herrero MJ, Buso E, Galán J, Almenar L, Sánchez-Lázaro I. Genotype and allele frequencies of drug-metabolizing enzymes and drug transporter genes affecting immunosuppressants in the Spanish white population. *Ther Drug Monit.* 2014;36(2):159-68.

Brage S, Nygard JF, Tellnes G. The gender gap in musculoskeletal-related long-term sickness absence in Norway. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1998;26:34-43

Bramness JG, Furu K, Engeland A, Skurtveit S. Carisoprodol use and abuse in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(2):210-8.

Bramness JG, Skurtveit S, Gulliksen M, Breilid H, Steen VM, Morland J. The CYP2C19 genotype and the use of oral contraceptives influence the pharmacokinetics of Carisoprodol in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:499-506.

Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Impairment due to intake of Carisoprodol. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(3):311-8.

British Office for National Statistics. Full report: Sickness Absence in the Labour Market, February 2014. [Internet] 2014. [último acceso octubre 2015]. Disponible en: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171776_353899.pdf

Byrd DA, Touradji P, Tang MX, Manly JJ. Cancellation test performance in African American, Hispanic, and White elderly. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(3):401-11.

Cassaza BA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):343-350.

Chang H, Chen CH, Huang TS, Tai CY. Development of an integrated digital hand grip dynamometer and norm of hand grip strength. *Biomed Mater Eng*. 2015;17;26(s1):S611-S617.

Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:140-75.

Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.

Cohen AF, Hamilton MJ, Liao SH, Findlay JW, Peck AW. Pharmacodynamic and pharmacokinetics of BW 825C: a new antihistamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(2):197-204.

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.

Dalen P, Alvan G, Wakelkamp M, Olsen H. Formation of meprobamate from Carisoprodol is catalysed by CYP2C19. *Pharmacogenetics*. 1996;6:387-94.

Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Perris SH, Ernesto CH, Grundman M et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broadens its scope. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(2):13-21

Dillon C, Paulose-Ram R, Hirsch R, Gu Q. Skeletal muscle relaxant use in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;15;29(8):892-6.

Drug Enforcement Administration. Schedule of controlled substances: placement of Carisoprodol into Schedule IV. [Internet] *Fed Reg* 2011;76:77330–77360 2014. [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-12-12/pdf/2011-31542.pdf>

Eleid MF, Krahn LE, Agrwal N, Goodman BP. Carisoprodol withdrawal after internet purchase. *Neurologist*. 2010;16:262–264.

Elenbaas JK. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. *Am J Hosp Pharm*. 1980; 37:1313-23.

EMA.CPMP. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E6. [Internet]. 1996. CPMP/ICH/135/95. [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf

EMA. CHMP. Guideline on the investigation of Bioequivalence. [Internet]. 2010CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

EMA. CHMP. Review of the safety and effectiveness of tolperisone. [Internet]. 2012. [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tolperisone/human_referral_000316.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

EMA. Overall summary of the scientific evaluation of medicinal products containing Carisoprodol. . [Internet]. 2007 [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/carisoprodol_107/WC500012425.pdf

Erman MK, Loewy D, Scharf MB. Comparison of temazepam 7.5 mg with temazepam 15 mg for the treatment of transient insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):441-9.

FAES farma. Ficha técnica Robaxisal. [Internet]. 2004 (revisión parcial del texto). [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

<http://www.vademecum.es/principios-activos-metocarbamol-m03ba03>

Fass JA. Carisoprodol legal status and patterns of abuse. *Ann Pharmacother*. 2010;44(12):1962-7.

FDA. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER. [Internet]. 2009; [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm191961.htm>

Feuerstein M, Marcus SC, Huang GD. National trends in nonoperative care for nonspecific back pain. *Spine J*. 2004; 4(1):56-63.

Frattola L, Maggioni M, Cesana B, Priore P. Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Fármacos Exp Clin Res*. 1990;16(7):371-6.

Gatch MB, Nguyen JD, Carbonaro T, Forster MJ. Carisoprodol Tolerance and Precipitated Withdrawal. *Drug Alcohol Depend*. 2012;1;123(1-3): 29–34.

Girre C, Bertaux L, Dussaucy E, Palombo S, Crouzette J, Fournier PE. Comparative effects on psychomotor performance of the muscle relaxant afloqualone, alone and with ethanol. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991;5(9):797-806. (a)

Girre C, Hirschhorn M, Bertaux L, Palombo S, Dellatolas F, Ngo R et al. Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol. Relation to psychomotor and cognitive function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(2):147-52. (b)

Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):260-8

Gleeson NP, Mercer TH. The utility of isokinetic dynamometry in the assessment of human muscle function. *Sports Med*. 1996;21(1):18-34.

Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminlowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003;45:5-14.

Gómez-Conesa A, Valbuena S. Lumbalgia crónica y discapacidad laboral. *Fisioterapia*. 2005; 27(5):255-65.

Graw P, Werth E, Kräuchi K, Gutzwiller F, Cajochen C, Wirz-Justice A. Early morning melatonin administration impairs psychomotor vigilance. *Behav Brain Res.* 2001;121(1-2):167-72.

Gonzalez LA, Gatch MB, Taylor CM, Bell-Horner CL, Forster MJ, Dillon GH. Carisoprodol-mediated modulation of GABAA receptors: in vitro and in vivo studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329(2):827-37.

Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment from a US national survey. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:11-19.

Hemmeter U, Muller M, Bischof R, Annen B, Holsboer-Trachsler E. Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology* 2000;147(4):384-96.

Henao E. Normalización piloto de pruebas neuropsicológicas ejecutivo-atencionales: Test de Stroop, Trail Making Test, Test Símbolo Dígito, Test de cancelación de dígitos, en una población española. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 2000.

Hillman TE, Nunes QM, Hornby ST, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ et al. A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. *Clin Nutr.* 2005; 24(2):224-8.

Hogrel JY. Grip strength measured by high precision dynamometry in healthy subjects from 5 to 80 years. *A BMC Musculoskelet Disord*. 2015;10;16:139.

Høiseth G, Majid U, Mørland J, Bramness JG, Molden E. CYP2C19 genetics in fatal Carisoprodol intoxications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1561-5.

Hoy DG, Smith E, Cross M, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Buchbinder R et al. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):4-7.

Ingum J, Pettersen G, Sager G, Mørland J Relationship between unbound plasma concentrations and various psychomotor and subjective effects after intakes of diazepam and flunitrazepam. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(2):115-21.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.

Keating JL, Matyas TA. The influence of subject and test design on dynamometric measurements of extremity muscles. *Phys Ther*. 1996;76(8):866-89

Keller A, Hayden J, Bomardier C, Van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2007;16:1776–88.

Kim SG, Lee YS. The intra- and inter-rater reliabilities of lower extremity muscle strength assessment of healthy adults using a hand held dynamometer. J Phys Ther Sci. 2015;27(6):1799-801.

Laboratorios Belmac. Ficha Técnica de Mio-Relax comprimidos de 350 mg. 2005 (revisión parcial del texto).

Laus Farma, SL. Ficha Técnica Sirdalud 2 mg 4 mg comprimidos. [Internet] 2014 (revisión parcial del texto). [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58313/FT_58313.pdf

Littrell R., Hayes L, Stillner V. Carisoprodol (Soma): A new and cautious perspective on an old agent. South. Med. Journal 1993;86:753-756.

Logan BK, Case GA, Gordon AM. Carisoprodol, meprobamate, and driving impairment. J Forensic Sci. 2000;45(3):619-23.

Lucchesi LM, Pompeia S, Manzano GM, Kohn AF, Galduroz JC, Bueno OF, Tufik S. Flunitrazepam-induced changes in neurophysiological, behavioral, and subjective measures used to assess sedation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(3):525-33.

Lucchesi LM, Braga NI, Manzano GM, Pompeia S, Tufik S. Acute neurophysiological effects of the hypnotic zolpidem in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(4):557-64.

Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24(2):250-8.

Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011; 14;4:127.

Meda Pharma, SAU. Ficha técnica Yurelax 10 mg cápsulas duras. [Internet]. 2013 (revisión parcial del texto). [último acceso octubre 2015]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56428/FT_56428.pdf

Machado LA, Kamper SJ, Herbert RD, Maher CG, McAuley JH. Analgesic effects of treatments for non-specific low back pain: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:520–527

Mainous AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip Strength as a Marker of Hypertension and Diabetes in Healthy Weight Adults. *Am J Prev Med*. 2015 Jul 22. pii: S0749-3797(15)00267-6.

March L, Smith EU, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(3):353-66.

Maurissen JP, Marable BR, Andrus AK, Stebbins KE. Factors affecting grip strength testing. *Neurotoxicol Teratol*. 2003;25(5):543-53.

Medpointe pharmaceuticals. FDA approves SOMA ® (Carisoprodol) 250 mg. New recommended dose for relief of discomfort associated with acute, musculoskeletal conditions such as back pain. [Internet] 2007 [último acceso octubre 2015]. Disponible en:
http://www.medapharma.us/mediacenter/pdf/SOMA_250_9-16-07.pdf

Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, Le Guern ME, Alquier C, Bruguerolle B et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15(3):209-16.

Nevins ME, Nash SA, Beardsley PM. Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscle relaxation in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(1-2):92-6.

Nordeng H, Zahlse K, Spigset O. Transfer of Carisoprodol to breast milk. *Ther Drug Monit*. 2001;23(3):298-300.

Novartis Farmacéutica SA. Ficha técnica Lioresal 0,05 mg/1 ml solución inyectable intratecal.

[Internet] 2012 (revisión parcial del texto). [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62347/FT_62347.pdf

Ocaña Jiménez U. Lumbalgia ocupacional y discapacidad laboral. *Rev Fisioter.* 2007;6(2):17-26.

Olsen H, Koppang E, Alvan G, Morland J. Carisoprodol elimination in humans. *Ther Drug Monit.* 1994;16:337-40.

O'Neill WM, Hanks GW, Simpson P, Fallon MT, Jenkins E, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeated (four) oral doses of dextropropoxyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain.* 2000;85(1-2):209-15.

Ortiz-Gómez JR. Efecto directo de los inductores anestésicos sobre el registro electromiográfico del adductor pollicis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000;47:157-161.

Owens C, Pugmire B, Salness T, Culbertson V, Force R, Cady P, Steiner J. Abuse potential of Carisoprodol: a retrospective review of Idaho Medicaid pharmacy and medical claims data. *Clin Ther.* 2007;29(10):2222-5.

Peterson MD, Krishnan C. Growth Charts for Muscular Strength Capacity With Quantile Regression. *Am J Prev Med*. 2015 Jul 22. pii: S0749-3797(15)00254-8.

Raffel SC, Swink R, Lampton TD The influence of chlorphenesin carbamate and Carisoprodol on psychological test scores. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1969 ; 11(9):553-60.

Ralph L, Look M, Wheeler W, Sacks H. Double-blind, placebo-controlled trial of Carisoprodol 250-mg tablets in the treatment of acute lower-back spasm. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):551-8.

Rasker JJ. Rheumatology in general practice. *British Journal of Rheumatology* 1995;34:494-7.

Reeves RR, Beddingfield JJ, Mack JE. Carisoprodol withdrawal syndrome. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:1804-6.

Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22(5):511-5.

Roache JD, Griffiths RR. Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 243(3):978-88.

Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Barbiturate-like actions of the propanediol dicarbamates felbamate and meprobamate. *J PharmacolExp Ther* 1997;280:1383–1391.

Souri E, Sharifzadeh M, Farsam H, Gharavi N. Muscle relaxant activity of methocarbamol enantiomers in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1999 Jul;51(7):853-5.

Spence MM, Shin PJ, Lee EA, Gibbs NE. Risk of injury associated with skeletal muscle relaxant use in older adults. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):993-8.

Sikdar S, Basu D, Malhotra AK, Varma VK, Mattoo SK. Carisoprodol abuse: a report from India. *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 88:302-3.

Simiand J, Keane PE, Biziere K, Soubrie P. Comparative study in mice of tetrazepam and other centrally active skeletal muscle relaxants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989;297:272-85.

Simon S, D'Andrea C, Wheeler WJ, Sacks H. Bioavailability of oral Carisoprodol 250 and 350 mg and metabolism to meprobamate: A single-dose crossover study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2010; 71(1):50-9.

Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003;290(18):2443-54.

Sweetman S. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 34th ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2005.

Teofarma S.r.l. Ficha técnica Agaldur 500 mg/2 mg comprimidos. [Internet] 2015 (revisión parcial del texto). [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/46534/FT_46534.pdf

Toth PP, Urtis J. Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of Carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone. Clin Ther. 2004; 26:1355-67.

Tse S, Atayee RS, Ma JD, Best BM. Factors affecting Carisoprodol metabolism in pain patients using urinary excretion data. J Anal Toxicol. 2014;38(3):122-8.

Umbriá-Mendiola A, Carmona L, Peña Sagredo JL, Ortiz AM. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultado del estudio EPISER. Rev Esp Reumatol. 2002; 29 (10):417-8.

United States Bone and Joint Initiative (USBJI). The burden of musculoskeletal disease in the United States. [Internet] 2011. [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www.boneandjointburden.org/chapter_downloads/index.htm.

United States Environmental Protection Agency. Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment. [Internet] 1998. [último acceso octubre 2015]. Disponible en:

http://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/neuro_tox.pdf

Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. 2003, Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, issue 4, Art No: CD004252

Vogt MT, Kwoh CK, Cope DK, Osial TA, Culyba M, Starz TW. Analgesic usage for low back pain: impact on health care costs and service use. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;1;30(9):1075-81.

Waldman H. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1994; 9: 434-441.

Waterloo K. The effect of Carisoprodol on Carisoprodol on performance on repeatedly administered neuropsychological Tests. *Hum Psychopharmacol*. 1997; 12: 393-396.

Weschler D. Administration and Scoring Guide, WAIS-III, Weschler Adult Intelligence Scale-Third Edition. The Psychological Corporation, Harcourt Brace and Company. San Antonio: 1997.

Wetherell A. Cognitive and psychomotor performance tests and experiment design in multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect*. 1997 105 Suppl 2:495-503.

WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-second report. World Health Organ Tech Rep Ser 2001; 903: 1-26.

Willette. Drugs and Driving. NIDA research monograph 11. National Institute on Drug Abuse, Department of health, Education and Welfare. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration Maryland, 1977.

Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. P T. 2014 Jun;39(6):427-35.

Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organisation 2003; 81:646-656

Yang SI, Park HY, Lee SH, Lee SJ, Han OY, Lim SC et al. Transdermal eperisone elicits more potent and longer-lasting muscle relaxation than oral eperisone. Pharmacology. 2004;71(3):150-6.

Zacny JP, Gutierrez S. Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. Psychopharmacology 2003; 170(3):242-54.

Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Characterizing the subjective and psychomotor effects of Carisoprodol in healthy volunteers. Pharmacol Biochem Behav. 2011; 100 (1):138-143.

Zadrozniak A, Wojda E, Wlaź A, Łuszczki JJ. Characterization of acute adverse-effect profiles of selected antiepileptic drugs in the grip-strength test in mice. Pharmacol Rep.

2009;61(4):737-42.

Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(12):1979-91.

ANEXOS

- I. ESCALA DE STANFORD
- II. ESCALA VAS
- III. TEST DE CANCELACIÓN
- IV. CLAVE DE NÚMEROS (DSST)
- V. SUMAS

ANEXO I. ESCALA DE STANFORD

ESCALA DE STANFORD

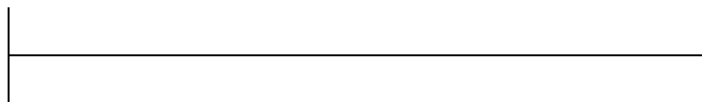
Marque la frase que mejor describe su estado:

1. Activo y vital; alerta; completamente despejado.
2. Funcionando con un buen rendimiento, pero no al máximo; capaz de concentrarse.
3. Relajado; despierto; no totalmente alerta; reactivo.
4. Algo confundido; no mucho, un poco bajo.
5. Confundido; comienza a tener ganas de estar dormido, más lento.
6. Somnoliento; prefiere estar tumbado; precisa esfuerzo para continuar despierto; mareado-confuso.
7. Abstraído, a punto de dormirse, incapaz de mantenerse despierto.

ANEXO II. ESCALA VAS

Alerta

Somnoliento



ANEXO III. TEST DE CANCELACIÓN

B E I F H E H F E G I C H E I C B D A C H F B E D A C E A F C I H D F E B A F E A C F C H B D C F G H E
 C A H E F A C D C F E H B F C A D E H A E I E G D E G H B C A G C I E H C I E F H I C D B C G F D E B A
 E B C A F C B E H F A E F E G C H G D E H B A E G D A C H E B A E D G C D A F C B I F E A D C B E A C G

 C D G A C H E F B C A F E A B F C H D E F C G A C B E D C F A H E H E F D I C H B I E B C A H C D E F B
 A C B C G B I E H A C A F C I C A B E G F B E F A E A B G C G F A C D B E B C H G E A D H C A I E F E G
 E D H B C A D G E A D F E B E I G A C G E D A C H G E D C A B A E F B C H D A C G B E H C D F E H A I E

C E

ANEXO IV. CLAVE DE NÚMEROS

CLAVES DE NÚMEROS (1)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊃	⊂	U	○	^	×	=

Ejemplos

2	1	3	7	2	4	8	4	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

ANEXO V. SUMAS

Sumas (1)

$$1 + 7 + 5 + 3 + 2 =$$

$$4 + 7 + 2 + 3 + 2 =$$

$$1 + 5 + 6 + 9 + 9 =$$

$$6 + 5 + 6 + 5 + 3 =$$

$$5 + 1 + 3 + 3 + 5 =$$

